



über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):

Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit
neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V

Ixekizumab

Vom 17. August 2017

Inhalt

A. Tragende Gründe und Beschluss	3
1. Rechtsgrundlage	3
2. Eckpunkte der Entscheidung	3
3. Bürokratiekosten	23
4. Verfahrensablauf	23
5. Beschluss	25
6. Anhang	36
6.1 Veröffentlichung Bundesanzeiger	36
B. Bewertungsverfahren	42
1. Bewertungsgrundlagen	42
2. Bewertungsentscheidung	42
2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	42
2.2 Nutzenbewertung	42
2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	42
2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen	42
2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	42
2.2.4 Therapiekosten	42
C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens	43
1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens	44
2. Ablauf der mündlichen Anhörung	49
3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen	50
4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung	50
5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens	52

5.1	Stellungnahme: Lilly Deutschland GmbH	52
5.2	Stellungnahme: AbbVie Deutschland GmbH & Co.KG	100
5.3	Stellungnahme: Janssen-Cilag GmbH.....	114
5.4	Stellungnahme: Almirall Hermal GmbH	129
5.5	Stellungnahme: LEO Pharma GmbH.....	148
5.6	Stellungnahme: Novartis Pharma GmbH.....	155
5.7	Stellungnahme: Präsident des Berufsverbands der Deutschen Derma-tologen BVDD.....	160
5.8	Stellungnahme: Prof. Dr. med. Alexander Nast	166
5.9	Stellungnahme: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	172
5.10	Stellungnahme: Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH	185
5.11	Stellungnahme: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ).....	196
5.12	Stellungnahme: Prof. Dr. Matthias Augustin	214
D.	Anlagen.....	237
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung.....	237
1.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	266
2.	Nachreichung von Auswertungen.....	345

A. Tragende Gründe und Beschluss

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere folgenden Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers ist gemäß 5. Kapitel § 11 Abs. 1 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) spätestens zum erstmaligen Inverkehrbringen des Arzneimittels mit neuem Wirkstoff beim G-BA vorzulegen. Der Beginn des Bewertungsverfahrens gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 VerfO für den Wirkstoff Ixekizumab ist der 1. März 2017. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Nummer 1 VerfO am 27. Februar 2017 das abschließende Dossier beim G-BA fristgerecht eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 1. Juni 2017 auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Ixekizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung getroffen. Um

das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Ixekizumab nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Ixekizumab (Taltz®) gemäß Fachinformation

Taltz® ist angezeigt für die Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie in Frage kommen.

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Patientenpopulation A

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Ixekizumab zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie in Frage kommen, ist:

- Fumarsäureester oder Ciclosporin oder Methotrexat oder Phototherapie (Balneophototherapie², orale PUVA, NB³-UV-B)

Die jeweilige Zulassung der Arzneimittel ist zu berücksichtigen.

Patientenpopulation B

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Ixekizumab zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die auf andere systemische Therapien einschließlich Ciclosporin, Methotrexat oder PUVA (Psoralen und Ultraviolett A-Licht) nur unzureichend angesprochen haben, oder bei denen eine Kontraindikation oder Unverträglichkeit gegenüber solchen Therapien vorliegt, ist:

- Adalimumab oder Infliximab oder Ustekinumab

Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 der Verfahrensordnung des G-BA:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der

¹ Allgemeine Methoden, Version 5.0 vom 10.07.2017. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

² IQWiG-Abschlussbericht zur Balneophototherapie 2006

³ Schmalband-UVB (311 nm)

praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO:

zu 1. A) Für die Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie in Frage kommen, sind grundsätzlich die Wirkstoffe Acitretin, Adalimumab, Ciclosporin, Fumarsäureester, Methotrexat und Secukinumab zugelassen.

B) Für die Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, bei denen andere systemische Therapien einschließlich Ciclosporin, Methotrexat oder PUVA nicht angesprochen haben, kontraindiziert sind oder nicht vertragen wurden, sind grundsätzlich die TNF-*alpha*-Inhibitoren Adalimumab, Infliximab und Etanercept, die Interleukin-Antagonisten Ustekinumab und Secukinumab sowie der PDE-Antagonist Apremilast zugelassen.

zu 2. Als nicht-medikamentöse Behandlung kommen für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine Phototherapie geeignet sind, phototherapeutische sowie photochemotherapeutische Verfahren wie z.B. NB-UV-B-Bestrahlungen, die Balneophototherapie (Photosoletherapie oder Bade-PUVA) sowie die PUVA-Therapie in Betracht.

zu 3. Im hier zu betrachtenden Anwendungsgebiet liegen folgende Beschlüsse des G-BA vor:

- Beschluss zur Balneophototherapie vom 13. März 2008
- Beschluss über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V für den Wirkstoff Apremilast vom 06. August 2015
- Beschluss über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V für den Wirkstoff Secukinumab vom 27. November 2015

zu 4. Der allgemeine Stand der medizinischen Erkenntnisse, auf dem die Entscheidung des G-BA beruht, wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet.

A) Für die Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie in Frage kommen, liegt beurteilbare Evidenz für die zur Behandlung der mittelschweren bis schweren Plaque-

Psoriasis zugelassenen Wirkstoffe Acitretin, Ciclosporin, Fumarsäureester und Methotrexat sowie für Verfahren der Photo- und Photochemotherapie vor. Es wird vorausgesetzt, dass Patienten behandelt werden, für die eine alleinige topische Therapie nicht ausreichend ist.

Gemäß Zulassung sind jene Patienten vom Anwendungsgebiet umfasst, die für eine systemische Therapie in Frage kommen; dies schließt den Einsatz von phototherapeutischen Verfahren im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht aus, auch wenn diese nicht den systemischen Therapien zugeordnet werden. Unter Abwägung des Nutzen-Schaden-Verhältnisses in Verbindung mit patientenindividuellen Faktoren sowie Krankheitsverläufen stellen nach ärztlicher Maßgabe phototherapeutische und photochemotherapeutische Verfahren in Form der Balneophototherapie, orale PUVA- bzw. NB-UV-B-Bestrahlung mögliche und geeignete Therapieoptionen dar. Patientenindividuell kann es auch in Einzelfällen angezeigt sein, betroffene Hautareale mit phototherapeutischen Verfahren ergänzend zu einer systemischen Therapie zu behandeln (soweit dies gemäß Fachinformation nicht kontraindiziert ist). Im Rahmen einer Studie könnte eine solche Option in beiden Armen eingesetzt werden. Demnach kommen diese Verfahren als zweckmäßige Vergleichstherapie im Anwendungsgebiet in Betracht.

Acitretin zeigt hinsichtlich der Wirksamkeit eine Unterlegenheit gegenüber den anderen in dieser Indikation zugelassenen Therapieoptionen und wird somit nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. Für Adalimumab liegen noch nicht ausreichend Erfahrungen in der systemischen Firstline-Therapie vor. Empfehlungen aus den Leitlinien sehen zudem übereinstimmend den Einsatz der Biologika erst nach Versagen einer systemischen Nicht-Biologika-Therapie. Der Wirkstoff Secukinumab wurde erst vor kurzem im vorliegenden Anwendungsgebiet zugelassen und hat sich daher im Versorgungsalltag noch nicht bewährt. Somit kommen die Biologika Adalimumab und Secukinumab nach dem derzeitigen Stand der medizinischen Erkenntnisse nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie in der systemischen Firstline-Therapie in Betracht.

Unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus der Arzneimittel in Verbindung mit dem klinischen Verlauf werden vor dem Hintergrund des vorliegenden Evidenzkörpers Ciclosporin, Fumarsäureester, Methotrexat sowie die Phototherapie (Balneophototherapie, orale PUVA, NB-UV-B) als zweckmäßige Vergleichstherapien bestimmt. Dabei ist zu berücksichtigen, dass Methotrexat und Ciclosporin nur zur Behandlung von Patienten mit schwerer Plaque-Psoriasis, bei denen eine herkömmliche Therapie nicht geeignet oder nicht wirksam ist, zugelassen sind, und somit nur für einen Teil der vom Anwendungsgebiet umfassten Patienten zugelassen sind. Bei der Auswahl der Therapie im Vergleichsarm sind die Komorbiditäten und der Schweregrad der Erkrankung der eingeschlossenen Patienten sowie ggf. auftretende Nebenwirkungen der Arzneimittel zu berücksichtigen. Die Dosierung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sollte den Empfehlungen der maßgeblichen Fachinformationen entsprechen. Es soll ein dosisfairer Vergleich unter Ausreizung der zulassungskonformen Dosierung (sofern verträglich) vorgenommen werden.

B) Zur Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, bei denen andere systemische Therapien einschließlich Ciclosporin, Methotrexat oder PUVA nicht angesprochen haben, kontraindiziert sind oder nicht vertragen wurden, zeigt sich anhand der vorliegenden Evidenz für Etanercept hinsichtlich der Wirksamkeit eine Unterlegenheit gegenüber den anderen

in dieser Indikation zugelassenen Biologika. Daher wird Etanercept nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie im zu betrachtenden Anwendungsgebiet angesehen. Der Interleukin-Antagonist Secukinumab sowie der Phosphodiesterase-Hemmer Apremilast stehen erst seit kurzem als Therapieoption zur Verfügung. Aus diesem Grund werden diese als weniger „in der praktischen Anwendung bewährt“ betrachtet. Der therapeutische Stellenwert ist derzeit noch nicht abschließend beurteilbar. Demzufolge umfasst vor dem Hintergrund der verfügbaren Evidenz die zweckmäßige Vergleichstherapie für die hier zu beachtende Patientengruppe die Wirkstoffe Adalimumab, Infliximab sowie Ustekinumab.

Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Ixekizumab wie folgt bewertet:

A) Patientenpopulation A

Es liegt ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Ixekizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Fumarsäureester vor.

Begründung:

Basis der Nutzenbewertung ist die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegte randomisierte, kontrollierte Studie RHBZ mit einer Studiendauer von 24 Wochen. Dabei handelt es sich um eine multizentrische, offene, aktiv kontrollierte, dreiarmlige Phase-III-Studie zum Vergleich von Ixekizumab mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Methotrexat bzw. Fumarsäureester bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die zuvor noch keine systemische Therapie erhalten hatten. Die Erhebung der klinischen Endpunkte (PASI, Erscheinungsfreiheit Gesicht/ Hals, Erscheinungsfreiheit Genitalbereich, NAPPA-CLIN, SF-36) erfolgte verblindet. Etwa 40 % der eingeschlossenen Patienten waren vor Studieneinschluss mit einer Phototherapie vorbehandelt: bei ca. 14 % der Patienten erfolgte eine Vortherapie mit Psoralen und Ultraviolett A-Licht (PUVA; sog. Photochemotherapie) und bei 22 % der Patienten war eine Vorbehandlung mit UV-B durchgeführt worden. Bei 6 % der in Studie RHBZ eingeschlossenen Patienten ist unklar, welche Form der Phototherapie-Vorbehandlung sie erhalten hatten. Aus diesem Grund wird nicht die Gesamtpopulation der Studie RHBZ der Bewertung zu Grunde gelegt. Basis der Nutzenbewertung ist unter Berücksichtigung des erstellten Addendums die Photochemotherapie-naive Teilpopulation der Studie RHBZ (ca. 80 % der eingeschlossenen Patienten). Diese Teilpopulation umfasst insgesamt 131 Patienten, die mit Ixekizumab (n=40) oder Fumarsäureester (n=43) bzw. Methotrexat (n=48) über eine randomisierte Studienphase von 24 Wochen behandelt wurden. Der primäre Endpunkt der Studie ist die PASI 75-Response zu Woche 24 und als sekundäre Endpunkte wurden die Remission (PASI 100), PASI 90-Response, Symptomatik, gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie Nebenwirkungen zu Woche 24 erfasst. In der vorliegenden Nutzenbewertung werden die Auswertungen der Photochemotherapie-naiven Teilpopulation für den Ixekizumab- sowie Fumarsäureester-Arm der Studie abgebildet. Der pharmazeutische Unternehmer hat keine Ausführungen zur Abgrenzung des Schweregrades der Plaque-Psoriasis innerhalb der Studienpopulation vorgelegt, so dass der Methotrexat-

Arm der Studie aufgrund des mindestens teilweise nicht zulassungskonformen Einsatzes von Methotrexat (zugelassen zur Behandlung schwerster Formen der Plaque-Psoriasis, die mit einer konventionellen Therapie nicht ausreichend behandelbar sind) nicht berücksichtigt wird.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Mortalität

In der Kategorie Mortalität sind bis Behandlungswoche 24 in der Studie RHBZ keine Ereignisse aufgetreten.

Morbidität

Die Morbidität wird in der vorliegenden Bewertung anhand von Remission (PASI 100), Response (PASI 75 bzw. PASI 90), krankheitsspezifischer Symptome (Erscheinungsfreiheit Gesicht/Hals, Genitalbereich sowie Nägel, Juckreiz, Hautschmerz) sowie des Gesundheitszustands dargestellt.

Psoriasis Area and Severity Index (PASI)

Der PASI stellt im deutschen Versorgungskontext ein Standardinstrument zur Einstufung des Schweregrades durch den Arzt dar und ist für die Diagnosestellung bzw. Verlaufskontrolle der Krankheitsschwere in der Versorgung von großer Relevanz. Der PASI dient in Verbindung mit anderen Instrumenten zur Ermittlung des Schweregrades der Psoriasis-Erkrankung. Die Symptome Rötung, Dicke und Schuppung der Haut werden jeweils für die Körperregionen Kopf, Rumpf, Arme und Beine vom Arzt mit einem Score zwischen 0 (nicht vorhanden) und 4 (sehr schwer) bewertet. Der Anteil der betroffenen Körperoberfläche wird durch den Prüfarzt prozentual zur Gesamtoberfläche der Körperregion geschätzt. Basierend auf der Bewertung der Symptome und der Einschätzung der betroffenen Körperoberfläche wird ein Gesamtscore gebildet. Der PASI-Score kann zwischen 0 (keine Psoriasis-Anzeichen) und 72 liegen.

Für die vorliegende Nutzenbewertung wurden zwei Operationalisierungen des PASI herangezogen. Zum einen die Zeit bis zum Erreichen des PASI 75, 90 oder 100 und zum anderen der Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des PASI-Scores vom Studienbeginn zu Woche 24 um jeweils 100 % (PASI 100), 90 % (PASI 90) und 75 % (PASI 75).

Remission (PASI 100)

Eine Remission (PASI 100) wird als patientenrelevant betrachtet. Zu Woche 24 erreichten 60 % der Patienten im Ixekizumab-Arm den PASI 100 und damit eine vollständige Remission; im Fumarsäureester-Arm waren es hingegen nur 2,3 %. Bei Betrachtung der medianen Zeit bis zum Erreichen eines PASI 100 liegt ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Ixekizumab vor (HR 18,40 [95%-KI 2,49; 136,19]; p-Wert = 0,004). Die Remission wurde lediglich zu einem Stichtag erhoben. Eine auf feste Analysezeitpunkte limitierte Operationalisierung kann den fluktuierenden Verlauf dieser Erkrankung allerdings nicht adäquat abbilden. Eine Operationalisierung, die Rückschlüsse über den Zeitverlauf der Symptomlast zuließe, würde dem fluktuierenden Krankheitsverlauf eher entsprechen und könnte zudem umfangreichere Informationen liefern.

PASI 75- und PASI 90-Response

Eine PASI 75- bzw. PASI 90-Response wird als patientenrelevant gewertet. Für beide Response-Schwellenwerte (PASI 75 und PASI 90) zeigen sich hinsichtlich der medianen Zeit bis zum Erreichen einer PASI 75- bzw. 90-Response statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Ixekizumab (PASI 75: HR 20,80 [95 %-KI 8,16; 53,07]; p-Wert < 0,001; PASI 90: HR 21,72 [95 %-KI 6,54; 72,14]; p-Wert < 0,001). Die Ergebnisse zu diesen Endpunkten sind somit gleichgerichtet zum PASI 100. Auch die Effektgröße ist vergleichbar.

Symptomatik Erscheinungsfreiheit Gesicht/Hals

Das Vorliegen einer Plaque-Psoriasis im Gesicht- und Halsbereich wurde im Zuge der Erhebung der Body Surface Area (BSA) durch den Prüfarzt erhoben. Die Erfassung der Beteiligung wird als patientenrelevant eingeschätzt. Eine Erscheinungsfreiheit im Gesicht/ Hals erreichten 68 % der Patienten im Ixekizumab-Arm gegenüber 21 % im Fumarsäureester-Arm. Es zeigt sich in der Time-to-Event-Auswertung für diesen Endpunkt ein statistisch signifikanter Vorteil von Ixekizumab gegenüber Fumarsäureester (HR 3,00 [95 %-KI 1,41; 6,38]; p-Wert = 0,004).

Symptomatik Erscheinungsfreiheit Genitalbereich

Das Vorliegen einer Plaque-Psoriasis im Genitalbereich wurde im Zuge der Erhebung der Body Surface Area (BSA) durch den Prüfarzt erhoben und der Endpunkt wird als patientenrelevant eingeschätzt. Es zeigt sich für diesen Endpunkt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Symptomatik Erscheinungsfreiheit Nagelbeteiligung - gemessen über NAPPA-CLIN Score

Eine Nagelbeteiligung der Plaque-Psoriasis wird als patientenrelevant erachtet. Für den Endpunkt Nagelbeteiligung erhoben mit dem Nail Assessment in Psoriasis and Psoriatic Arthritis – Clinical Assessment of Severity (NAPPA-CLIN) legte der Unternehmer keine verwertbaren Daten vor.

Symptomatik Juckreiz - gemessen über eine Numeric Rating Scale (NRS)

Die Juckreiz NRS ist ein Selbsteinschätzungsinstrument zur Ermittlung des Juckreizes, erfasst mittels einer numerischen Skala von 0 (kein Juckreiz) bis 10 (schlimmster vorstellbarer Juckreiz). Juckreiz wird als patientenrelevantes Symptom eingeschätzt. Für den Anteil der Patienten, die bis Woche 24 eine Reduktion des Juckreizes um ≥ 4 Punkte erreicht haben, ergibt sich für Ixekizumab im Vergleich zu Fumarsäureester ein Vorteil (78 % im Ixekizumab-Arm vs. 47 % im Fumarsäureester-Arm). Auch die Auswertung des Endpunktes als Zeit bis zum Erreichen einer Reduktion des Juckreizes um ≥ 4 Punkte zeigt einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Ixekizumab (28 Tage im Ixekizumab-Arm vs. 92 Tage im Fumarsäureester-Arm; HR 1,96 [95 %-KI 1,11; 3,47]; p-Wert = 0,020).

Symptomatik Hautschmerz gemessen über eine visuelle Analogskala (VAS)

Das Symptom Hautschmerz wird patientenberichtet mittels einer visuellen Analogskala erfasst. Diese umfasst eine Skala von 0 mm (kein Hautschmerz) bis 100 mm (schlimmster vorstellbarer Hautschmerz). Es handelt sich um ein patientenrelevantes Symptom. Bei Betrachtung der mittleren Veränderung des Hautschmerzes von Studienbeginn zu Woche 24 ergibt

sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Ixekizumab gegenüber Fumarsäureester (MD -16,35 [95 %-KI -25,72; -6,98]; p-Wert < 0,001). Der Effekt lässt sich als relevant einstufen, da das 95 %-Konfidenzintervall der standardisierten Mittelwertdifferenz vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von -0,2 bis 0,2 liegt (Hedge´s g: -0,96 [95 %-KI -1,55; -0,38]).

Gesundheitszustand mittels EQ-5D VAS

Der Gesundheitszustand des Patienten wurde in der RHBZ-Studie unter Verwendung der EQ-5D VAS erfasst. Die visuelle Analogskala des EQ-5D (EQ-5D VAS) stellt eine eigenständige VAS zur Selbsteinschätzung des eigenen, momentanen Gesundheitszustands auf einer Skala von 0 (schlechtester vorstellbarer Zustand) bis 10 (bester vorstellbarer Zustand) dar und wird der Kategorie Morbidität zugeordnet. Die mittlere Veränderung des EQ-5D VAS von Baseline zu Behandlungswoche 24 ist patientenrelevant und wurde für die Bewertung herangezogen. Es lässt sich kein statistisch signifikanter Vor- oder Nachteil von Ixekizumab gegenüber Fumarsäureester ableiten.

Lebensqualität

Dermatology Life Quality Index (DLQI)-Response

Beim DLQI handelt es sich um einen validierten Fragebogen zur Ermittlung der krankheitsspezifischen gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei erwachsenen Patienten mit dermatologischen Erkrankungen. Erfasst werden 10 Items zu 6 Domänen: Symptome und Befinden, tägliche Aktivitäten, Freizeit, Arbeit und Schule, persönliche Beziehungen und Behandlung; der Fragebogen wird vom Patienten ausgefüllt. Jedes Item hat 4 Antwortkategorien, die von 0 (gar nicht) bis 3 (sehr stark) gehen. Daraufhin wird ein Gesamtscore gebildet (Werte von 0 bis 30). Je niedriger der Score, desto besser ist die gesundheitsbezogene Lebensqualität.

Aus den Analysen zur medianen Zeit bis zum Erreichen eines DLQI von 0 oder 1 lässt sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Ixekizumab im Vergleich zu Fumarsäureester ableiten (86 Tage im Ixekizumab-Arm vs. 173 Tage im Fumarsäureester-Arm; HR 2,77 [95 %-KI 1,30; 5,92], p-Wert = 0,008). Die Analysen zum Anteil der Patienten, die zu Woche 24 einen DLQI von 0 oder 1 erreichten, zeigen einen gleichgerichteten Vorteil ähnlicher Effektgröße zugunsten von Ixekizumab (68 % im Ixekizumab-Arm vs. 21 % im Fumarsäureester-Arm).

Health Survey Short Form 36 (SF-36)

Als weiteres Lebensqualitäts-Instrument wurden die körperliche Summenskala (PCS) sowie die psychische Summenskala (MCS) des generischen Lebensqualitäts-Fragebogens SF-36 in der Studie herangezogen. Die Herleitung der vom pharmazeutischen Hersteller verwendeten Größenordnung der MIDs für die Responderauswertungen zum SF-36 (MCS und PCS) wurden vom pharmazeutischen Unternehmer nicht hinreichend begründet und werden als zu niedrig eingeschätzt. Im Allgemeinen kann eine Relevanzschwelle von ≥ 5 als eine Annäherung an eine geeignete MID für die Summenskalen des SF-36 angesehen werden. Die gewählte MID sollte ergänzend mit Auswertungen zu Mittelwertsdifferenzen (hier 0,5 Standardabweichung) oder mit ankerbasierten Verfahren in der untersuchten Indikation überprüft werden. Im vorliegenden Dossier lagen die dafür erforderlichen stetigen Daten zur Verifizie-

zung der Relevanzschwellen für den SF-36 nicht vor; die gewählten MIDs lagen deutlich unter dem Wert von 5. Insgesamt kann dieser Endpunkt nicht berücksichtigt werden.

Nebenwirkungen

UE und SUE

Für den patientenrelevanten Endpunkt UE zeigte sich kein Unterschied zwischen den Interventionsarmen der Studie RHBZ. Für SUE liegen keine verwertbaren Daten vor.

Abbruch wegen UE

Für den patientenrelevanten Endpunkt „Abbruch wegen UE“ ergab sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Ixekizumab im Vergleich zu Fumarsäureester (3 % im Ixekizumab-Arm vs. 39 % im Fumarsäureester-Arm (RR 0,06 [95 %-KI 0,01; 0,46], p-Wert < 0,001)).

Spezifische UE

Für spezifische UE bzw. den Endpunkt „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ liegen keine verwertbaren Daten vor.

Gesamtbewertung für Patientenpopulation A

Für Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie in Frage kommen, zeigt sich in den Endpunktkategorien Remission sowohl anhand des PASI 100, als auch in der Verbesserung des PASI-Scores um 75 % bzw. 90 % sowie in den Symptomenendpunkten Erscheinungsfreiheit Gesicht/Hals und Hautschmerz ein beträchtlicher, statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Ixekizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Fumarsäureester. Auch zeigt sich für das Symptom Juckreiz ein positiver Effekt zugunsten von Ixekizumab. In der Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität ergeben sich ebenfalls deutliche positive Effekte, die einen Vorteil von Ixekizumab gegenüber Fumarsäureester belegen. In der Kategorie Nebenwirkungen zeigen sich Vorteile für Ixekizumab im Vergleich zu Fumarsäureester bei Betrachtung des Sicherheitsendpunkts „Abbruch wegen UE“, während für die UE von Ixekizumab weder Vor- noch Nachteile ableitbar sind.

In der Gesamtschau werden die positiven Effekte von Ixekizumab auf alle untersuchten Morbiditäts-Endpunkte und auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie als bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapie-relevanten Nutzens bewertet und das Ausmaß des Zusatznutzens als beträchtlich eingestuft.

Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens) für Patientenpopulation A

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird als niedrig eingestuft. Trotz des offenen Studiendesigns erfolgte seitens der Prüfärzte eine verblindete Erhebung insbesondere der Endpunkte PASI, Erscheinungsfreiheit Gesicht/Hals und Erscheinungsfreiheit Genitalbereich. Auf der Ebene der patientenberichteten Endpunkte wird das Verzerrungspotenzial als hoch eingestuft. Dies trifft insbesondere für die Endpunkte gesundheitsbezogene Lebensqualität (DLQI 0 oder 1) und Nebenwirkungen (außer SUE) zu.

Es ist unklar, wann die mit UE in Zusammenhang stehenden Studienabbrüche im Studienverlauf auftraten und ob und inwiefern dies zu unterschiedlichen Behandlungs- und Beobachtungszeiträumen zwischen den Studienarmen geführt hat.

In der zugrundeliegenden Studie sind die Effekte zugunsten von Ixekizumab sowohl im PASI 75, 90 und 100 als auch im DLQI sehr groß, sodass sich im Bereich der Morbidität und der Lebensqualität eine deutliche Besserung zeigt. Die Ergebnissicherheit wird folglich als hoch angesehen, weil nicht davon ausgegangen wird, dass die Beobachtung derart großer Effekte allein auf die Verzerrungsaspekte zurückzuführen ist.

Insgesamt wird daher für die Aussagesicherheit ein Hinweis abgeleitet.

B) Patientenpopulation B

Für Patienten, die auf andere systemische Therapien einschließlich Ciclosporin, Methotrexat oder PUVA (Psoralen und Ultraviolett A-Licht) nur unzureichend angesprochen haben, oder bei denen eine Kontraindikation oder Unverträglichkeit gegenüber solchen Therapien vorliegt (Patientenpopulation B) liegt für Ixekizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Ustekinumab ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen vor.

Begründung:

Basis der Nutzenbewertung ist die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegte Interimsanalyse zu Woche 24 der laufenden, randomisierten, doppelblinden Parallelgruppenstudie IXORAS (RHBS). Dabei handelt es sich um eine multizentrische, aktiv kontrollierte, zwei-armige Phase-III-Studie zum Vergleich von Ixekizumab mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Ustekinumab bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die ein Therapieversagen, eine Kontraindikation oder eine Unverträglichkeit gegenüber mindestens einer systemischen Therapie einschließlich Methotrexat, Ciclosporin oder Phototherapie hatten. Der Schweregrad der Plaque-Psoriasis war in der Studie definiert über einen Psoriasis Area and Severity Index (PASI) ≥ 10 . Insgesamt wurden 302 Patienten randomisiert, nach Körpergewicht und Studienzentrum stratifiziert und einer Behandlung mit Ixekizumab (n=136) oder Ustekinumab (n=166) zugewiesen. Die Studiendauer der noch laufenden Studie beträgt ohne optionale Extensionsphase 52 Wochen, unterteilt in eine 12-wöchige Induktions- sowie eine 40-wöchige Erhaltungsphase. Sowohl Ixekizumab als auch Ustekinumab wurden subkutan nach einer initialen Auftitrierung im festen Dosierungsschema fachinformationskonform alle 4 bzw. 12 Wochen verabreicht. Der primäre Endpunkt der Studie ist die PASI 90-Response zu Woche 12 und als sekundäre Endpunkte wurden die Remission (PASI 100), Symptomatik, gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie Nebenwirkungen zu Woche 12 erfasst. In der vorliegenden Nutzenbewertung werden die Auswertungen der geplanten Interimsanalyse in Woche 24 abgebildet.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens für Patientenpopulation B

Mortalität

In der Kategorie Mortalität sind bis zur Interimsanalyse in Woche 24 keine Ereignisse aufgetreten.

Morbidität

Die Morbidität wird in der vorliegenden Bewertung anhand von Remission (PASI 100), Response (PASI 75 bzw. PASI 90), krankheitsspezifischer Symptome (Erscheinungsfreiheit Gesicht/Hals, Genitalbereich sowie Nägel, Juckreiz, Hautschmerz) sowie des Gesundheitszustands dargestellt.

Remission (PASI 100)

Eine Remission (PASI 100) wird als patientenrelevant betrachtet. Zu Woche 24 erreichten 49 % der Patienten im Ixekizumab-Arm den PASI 100 und damit eine vollständige Remission; im Ustekinumab-Arm waren es hingegen nur 23 %. Es liegt ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Ixekizumab vor (RR 2,10 [95%-KI 1,52; 2,90]; p-Wert < 0,001). Die Remission wurde lediglich zu einem Stichtag erhoben. Eine auf feste Analysezeitpunkte limitierte Operationalisierung kann den fluktuierenden Verlauf dieser Erkrankung allerdings nicht adäquat abbilden. Eine Operationalisierung, die Rückschlüsse über den Zeitverlauf der Symptomlast zuließe, würde dem fluktuierenden Krankheitsverlauf eher entsprechen und könnte zudem umfangreichere Informationen liefern.

PASI 75-und PASI 90-Response

Eine PASI 75- bzw. PASI 90- Response wird als patientenrelevant gewertet. Für beide Response-Schwellenwerte (PASI 75 bzw. PASI 90) zeigen sich hinsichtlich des Anteils der Patienten mit Response zu Woche 24 statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Ixekizumab (PASI 75: 91 % im Ixekizumab-Arm vs. 82 % im Ustekinumab-Arm: RR 1,11 [95 %-KI 1,02; 1,22]; p-Wert = 0,023; PASI 90: 83 % im Ixekizumab-Arm vs. 59 % im Ustekinumab-Arm: RR 1,41 [95 %-KI 1,21; 1,63]; p-Wert < 0,001). Die Ergebnisse zu diesen Endpunkten sind somit gleichgerichtet zum PASI 100.

Nail Psoriasis Severity Index

Der NAPS I ist ein validiertes Instrument zur Bewertung einer Nagel-Psoriasis durch den Prüfarzt. Dabei werden die Läsionen des Nagels und des Nagelbetts eines jeden Nagels getrennt erfasst. Jeder Nagel kann maximal 8 Punkte zur Gesamtpunktzahl (0 bis 4 Punkte jeweils für die Bewertung der Nagelmatrix sowie des Nagelbetts) beitragen. Bei der Bewertung aller Fingernägel ergibt sich so ein Gesamtscore zwischen 0 und 80 oder ein Gesamtscore zwischen 0 und 160 unter zusätzlicher Einbeziehung aller Fußnägel. Je höher der Score ist, desto stärker ist der Befall der Nägel. Für die vorliegende Nutzenbewertung wurden zwei Operationalisierungen des NAPS I herangezogen. Zum einen die mittlere Veränderung des Gesamtscores des NAPS I von Baseline zu Behandlungswoche 24 sowie der Anteil an Patienten, die zu Woche 24 eine Verbesserung des NAPS I-Scores um 100 % zeigten.

Symptomatik Erscheinungsfreiheit Fingernägel/ Nagelbeteiligung - gemessen über NAPS I

Eine Reduktion im NAPS I um 100 % (NAPS I 100), welche einen kompletten Rückgang der Nagel-Psoriasis beschreibt, wird als patientenrelevant erachtet. Es zeigt sich für den NAPS I 100 bei Patienten, bei denen zu Studienbeginn ein Nagelbefall vorlag, ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Ixekizumab gegenüber Ustekinumab (51 % im Ixekizumab-Arm vs. 25 % im Ustekinumab-Arm: RR 2,28 [95 %-KI 1,27; 3,29]; p-Wert = 0,021).

Symptomatik Erscheinungsfreiheit Gesicht/Hals bzw. Genitalbereich

Es wurden Auswertungen zum Anteil der Patienten mit Erscheinungsfreiheit in den jeweiligen Körperregionen zu Woche 24 vorgelegt und auf Basis des vorgelegten Dossiers ergänzend dargestellt. Die Erscheinungsfreiheit in diesen Körperregionen wird als patientenrelevant betrachtet. Es gingen nur diejenigen Patienten in die Auswertung ein, die zu Baseline eine Psoriasis in den jeweiligen Regionen aufwiesen. Es zeigen sich für diesen Endpunkt weder für Gesicht/Hals, noch für den Genitalbereich statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Symptomatik Juckreiz - gemessen über eine Numeric Rating Scale (NRS)

Juckreiz wird als patientenrelevantes Symptom eingeschätzt. Bei Betrachtung der mittleren Veränderung des Juckreizes (NRS-Score) von Baseline zu Woche 24 ergibt sich kein statistisch signifikanter Unterschied für Ixekizumab im Vergleich zu Ustekinumab für diesen Endpunkt.

Symptomatik Hautschmerz gemessen über eine visuelle Analogskala (VAS)

Das Symptom Hautschmerz wird patientenberichtet mittels einer visuellen Analogskala erfasst. Diese umfasst eine Skala von 0 mm (kein Hautschmerz) bis 100 mm (schlimmster vorstellbarer Hautschmerz). Es handelt sich um ein patientenrelevantes Symptom. Aus der mittleren Veränderung des VAS-Scores von Baseline zu Woche 24 lässt sich kein statistisch signifikanter Vor- oder Nachteil von Ixekizumab gegenüber Ustekinumab für diesen Endpunkt ableiten.

Gesundheitszustand mittels EQ-5D VAS

Der Gesundheitszustand des Patienten wurde in der IXORAS-Studie unter Verwendung der EQ-5D VAS erfasst. Die mittlere Veränderung der EQ-5D VAS von Baseline zu Behandlungswoche 24 ist patientenrelevant und wurde für die Bewertung herangezogen. Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil für die Intervention mit Ixekizumab im Vergleich zu Ustekinumab (MD 4,46 [95 %-KI 0,45; 8,66]; p-Wert = 0,03). Der Effekt lässt sich nicht als relevant einstufen, da das 95 %-Konfidenzintervall der standardisierten Mittelwertdifferenz nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von -0,2 bis 0,2 liegt (Hedge's g: 0,25 [95 %-KI 0,02; 0,48]).

Lebensqualität

Dermatology Life Quality Index (DLQI)-Response

Für die Analysen zum Anteil der Patienten, die zu Woche 24 einen DLQI von 0 oder 1 erreichten, zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Ixekizumab im Vergleich zu Ustekinumab (66 % vs. 53 %; RR 1,25 [95 %-KI 1,04; 1,50]; p-Wert = 0,022).

Health Survey Short Form 36 (SF-36)

Als weiteres Lebensqualitäts-Instrument kamen in der IXORAS-Studie die körperliche Summenskala (PCS) sowie die psychische Summenskala (MCS) des generischen Lebensqualitäts-Fragebogens SF-36 zum Einsatz. Die mittlere Veränderung in den Domänen MCS sowie PCS von Baseline zu Behandlungswoche 24 ist patientenrelevant. Für den MCS liegen keine Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen vor. Ein statistisch signifikanter Vorteil für

die Intervention mit Ixekizumab im Vergleich zu Ustekinumab zeigt sich für den körperlichen Score PCS (MD 1,93 [95 %-KI 0,49; 3,37]; p-Wert = 0,009). Der Effekt lässt sich nicht als relevant einstufen, da das 95 %-Konfidenzintervall der standardisierten Mittelwertdifferenz nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von -0,2 bis 0,2 liegt (Hedge's g: 0,31 [95 %-KI 0,08; 0,54]). Die vom pharmazeutischen Unternehmer zusätzlich durchgeführten Responderanalysen konnten nicht berücksichtigt werden, da die Herleitung der MID zum SF-36 (MCS und PCS) nicht hinreichend begründet wurde (vgl. Ausführungen zu Population A).

Nebenwirkungen

UE und SUE

Für die patientenrelevanten Endpunkte UE sowie SUE zeigten sich jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Interventionsarmen der Studie IXORAS.

Abbruch wegen UE

Für den patientenrelevanten Endpunkt Abbruch wegen UE ergab sich ebenfalls kein statistisch signifikanter Vor- oder Nachteil von Ixekizumab im Vergleich zu Ustekinumab.

Spezifische UE

Für den Endpunkt „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Für den Endpunkt „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ lässt sich ein statistisch signifikanter Effekt zuungunsten von Ixekizumab im Vergleich zu Ustekinumab feststellen (19 % vs. 3 %; RR 6,39 [95 %-KI 1,04; 1,50]; p-Wert = 0,022).

Gesamtbewertung für Patientenpopulation B

Für die Patienten, die auf andere systemische Therapien einschließlich Ciclosporin, Methotrexat oder PUVA (Psoralen und Ultraviolett A-Licht) nur unzureichend angesprochen haben, oder bei denen eine Kontraindikation oder Unverträglichkeit gegenüber solchen Therapien vorliegt, zeigt sich sowohl in den Endpunktkategorien Remission anhand des PASI 100 sowie des NAPS 100, als auch in der Verbesserung des PASI-Scores um 75 % bzw. 90 % ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Ixekizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Ustekinumab.

In der Kategorie Morbidität wurden die krankheitsspezifischen Symptome Hautschmerz und Juckreiz erfasst, die bei der Erkrankung Plaque-Psoriasis von Bedeutung sind. Bei diesen Symptomen konnten jedoch keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Studienarmen gezeigt werden. Es wäre zu erwarten gewesen, dass sich die Gruppenunterschiede im PASI (75, 90 und 100) auch in diesen Symptomen widerspiegeln.

In der Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des DLQI ergeben sich positive Effekte, die einen Vorteil von Ixekizumab gegenüber Ustekinumab belegen.

In der Kategorie Nebenwirkungen zeigen sich keine Vor- oder Nachteile von Ixekizumab im Vergleich zu Ustekinumab bei Betrachtung von UE, SUE und Abbruch wegen UE. Für die spezifische Nebenwirkung „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ zeigt sich ein höherer Schaden von Ixekizumab gegenüber Ustekinumab, der die positiven Effekte aus den Kategorien Morbidität und Lebensqualität jedoch nicht in Frage stellt.

In der Gesamtbetrachtung werden die Effekte von Ixekizumab deshalb als bisher gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne von § 2 Absatz 3 bewertet und das Ausmaß des Zusatznutzens als gering eingestuft.

Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens) für Patientenpopulation B

Mit der IXORAS-Studie liegt für die Bewertung des Zusatznutzens eine randomisierte, doppelblinde Phase-III-Studie hoher Qualität und mit niedrigem Verzerrungspotenzial auf Studienebene sowie für alle Endpunkte vor. Es bestehen darüber hinaus große bis sehr große Effekte bei der Morbidität und der Lebensqualität, sodass in der Gesamtschau eine Herabstufung auf einen Anhaltspunkt nicht gerechtfertigt ist und von einem Hinweis für einen Zusatznutzen ausgegangen wird.

2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Bei den Patientenzahlen handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV). Den Angaben werden Daten des pharmazeutischen Unternehmers aus dem Dossier zu Grunde gelegt. Diese stützen sich auf den Beschluss des G-BA zu Secukinumab im Indikationsgebiet Plaque-Psoriasis aus dem Jahr 2015⁴.

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Taltz® (Wirkstoff: Ixekizumab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 1. August 2017):

http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003943/WC500205804.pdf

Bei Patienten, die nach 16 bis 20 Wochen auf die Behandlung nicht angesprochen haben, sollte ein Absetzen der Behandlung in Erwägung gezogen werden. Bei einigen Patienten mit anfänglich partiellem Ansprechen kann sich das Ansprechen bei Fortsetzung der Behandlung über einen Zeitraum von 20 Wochen hinaus verbessern.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Steuer (Stand: 1. August 2017).

Es wird für die Abbildung der Kosten rechnerisch für alle Arzneimittel ein Jahr angenommen, Dabei bleibt unberücksichtigt, dass gegebenenfalls die Behandlung früher aufgrund eines Nicht-Ansprechens oder aufgrund von Unverträglichkeit abgebrochen wird. Die Abbruch-

⁴ Beschluss vom 27. November 2015 zu Secukinumab

kriterien entsprechend der Fachinformation der einzelnen Wirkstoffe sind bei der Anwendung der Arzneimittel zu berücksichtigen.

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Behandlungsdauer je Behandlung	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel			
Ixekizumab	alle 4 Wochen	kontinuierlich	13
Zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientenpopulation A			
Fumarsäureester	1-3 x täglich	kontinuierlich	365
Ciclosporin	2 x täglich	kontinuierlich	365
Methotrexat	1 x wöchentlich	kontinuierlich	52
Balneo-PUVA: Methoxsalen+ UV-A	3-4 x wöchentlich	patientenindividuell unterschiedlich ⁵	
Photosoletherapie ^{5,6}	patientenindividuell unterschiedlich		
Orale PUVA: Methoxsalen +UV-A	patientenindividuell unterschiedlich		
NB ³ -UV-B	patientenindividuell unterschiedlich		
Zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientenpopulation B			
Adalimumab	jede 2. Woche	kontinuierlich	26
Infliximab	alle 8 Wochen	kontinuierlich	6,5
Ustekinumab	alle 12 Wochen	kontinuierlich	4,3

Verbrauch:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130 a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet. Sofern ein Festbetrag vorliegt, wird dieser der Kostenberechnung zugrunde gelegt.

⁵ Der Behandlungsmodus für die Balneophototherapie beträgt gem. § 3 Abs. 1 der Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung 3-5x pro Woche; die Behandlung ist auf maximal 35 Einzelanwendungen beschränkt; ein neuer Behandlungszyklus kann frühestens sechs Monate nach Abschluss eines vorangegangenen Zyklus erfolgen.

⁶ Für die Photosoletherapie stehen die synchrone und die asynchrone Anwendung zur Verfügung.

Generell bleiben initiale Induktionsschemata, für die Kostendarstellung unberücksichtigt, da es sich bei der vorliegenden Indikation um chronische Erkrankung mit kontinuierlichem Therapiebedarf handelt und in der Regel nach initialer Titration keine erneute Titration bzw. Dosisanpassung erforderlich ist.

Für die Berechnung des Verbrauchs von gewichtsabhängig zu dosierenden Arzneimitteln legt der G-BA grundsätzlich nicht indikationsspezifische Durchschnittsgewichte zu Grunde. Für das Körpergewicht wird deshalb das durchschnittliche Gewicht der deutschen Bevölkerung ab 18 Jahren von 76,3 kg⁷, entsprechend der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2013“, angenommen. Folglich bleiben patientenindividuelle Gewichtsunterschiede zwischen Frauen und Männern sowie der Sachverhalt, dass das Körpergewicht bei Patientinnen und Patienten mit Plaque-Psoriasis über dem Durchschnittswert von 76,3 kg liegen kann, für die Kostenberechnung unberücksichtigt.

Die empfohlene Dosis von Ixekizumab zur Behandlung der Plaque-Psoriasis als subkutane Injektion beträgt 80 mg alle 4 Wochen. In den ersten 12 Behandlungswochen ist nach einer initialen Dosis von 160 mg eine Dosierung von 80 mg alle 2 Wochen erforderlich; diese bleibt für die Kostendarstellung unberücksichtigt.

Fumarsäureester können patientenindividuell je nach Therapieansprechen dosiert werden. Demnach können 1 - 6 Tabletten am Tag verteilt als 1 – 3-malige Gabe eingenommen werden. Bei dem Verbrauch und den Jahrestherapiekosten wird jeweils eine Spanne angegeben.

Cyclosporin wird körperrgewichtabhängig dosiert, eine Tagesdosis von 2,5 - 5 mg/kg wird laut Fachinformation empfohlen. Daher ergeben sich eine Tagesdosis von 190,8 - 381,5 mg bei einem angesetzten Gewicht von 76,3 kg. Aus diesem Grund wird für den Verbrauch und die Kosten eine Tagesdosis von 200 – 375 mg angesetzt, welche mittels Wirkstärken von 25, 50 und 100 mg erreicht werden.

Die empfohlene Dosis von Methotrexat (MTX) umfasst eine mögliche Dosierung von 7,5 mg/ Woche bis maximal 30 mg/ Woche. Auch wenn patientenindividuell geringere Dosierungen verwendet werden, so entspricht eine Spanne von 7,5 – 30 mg/ Woche der Zulassung von Methotrexat in dieser Indikation.

Die empfohlene Dosierung von Adalimumab beträgt 40 mg subkutan jede zweite Woche. Die Induktionsdosis von 80 mg, welche für die erste Behandlung mit Adalimumab erforderlich ist, wird für die Kostendarstellung nicht berücksichtigt.

Die empfohlene Dosis von Infliximab wird als intravenöse Infusion alle 8 Wochen verabreicht. Die Induktionsphase (Infusionen mit 5 mg/kg 2 und 6 Wochen nach der ersten Gabe), welche für die Behandlung mit Infliximab erforderlich ist, bleibt für die Kostendarstellung unberücksichtigt.

Die empfohlene Dosis von Ustekinumab in der Indikation Plaque-Psoriasis beträgt 45 mg alle 12 Wochen. Patienten mit einem Körpergewicht > 100 kg können alternativ 90 mg gegeben werden. Die Dosierungsempfehlung für Patienten mit einem Körpergewicht > 100 kg wird für die Kostendarstellung nicht berücksichtigt, da auf ein durchschnittliches Körpergewicht von

⁷ Statistisches Bundesamt. Mikrozensus 2013: Fragen zur Gesundheit; Körpermaße der Bevölkerung 2013. [https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Gesundheitszustand/Koerpermasse5239003139004.pdf?__blob=publicationFile]

76,3 kg entsprechend der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2013“ abgestellt wird.

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke (mg)	Dosierung	Menge pro Packung	Jahresdurchschnittsverbrauch
Zu bewertendes Arzneimittel				
Ixekizumab	80 mg	80 mg	3 FP	13 FP
Zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientenpopulation A				
Fumarsäureester	120 mg ⁸	120–720 mg/Tag	200 Tab	365 – 2.190 Tab
Ciclosporin	25- 100 mg	2,5 – 5 mg/kg KG/Tag	100 Kap	730 – 1.825 Kap ⁹
Methotrexat	7,5-15 mg	7,5-30 mg/Woche	30 Tab	52 -104 Tab
Zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientenpopulation B				
Adalimumab	40 mg	40 mg	6 FP	26 FP
Infliximab	100 mg	5 mg/kg KG	5 DF	26 DF
Ustekinumab	45 mg	45 mg	1 FS	4,3 FS

Verwendete Abkürzungen: DF: Durchstechflaschen; FP: Fertipen; FS: Fertigspritze; Kap: Kapseln; Tab: Tabletten

Phototherapie

Die Balneo-PUVA wird gemäß Fachinformation über einen Zeitraum von 4 bis 6 Wochen 3 - 4 mal die Woche angewendet. Bei der Behandlungsdauer ergibt sich somit eine Spanne von 3 Bädern wöchentlich über 4 Wochen bis zu 4 Bädern die Woche über einen Zeitraum von 6 Wochen. Die Bäder können als Teil- oder Vollbäder durchgeführt werden.

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der Leistung	Anzahl	Kosten pro Einheit	Kosten pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
entfällt				
Zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientenpopulation A				

⁸ Das Fumarsäureester-Präparat Fumaderm® besteht aus verschiedenen Fumaratsalzen, daher werden hier beispielhaft die Angaben von Dimethylfumarat angegeben.

⁹ Basierend auf einem Körpergewicht von 76,3 kg (Mikrozensus 2013).

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der Leistung	Anzahl	Kosten pro Einheit	Kosten pro Patient pro Jahr
Balneo-PUVA	Balneophototherapie (GOP 10350) ¹⁰	3 - 4 x wöchentlich	41,91 € ¹¹	patienten-individuell
Photosoletherapie	Balneophototherapie (GOP 10350) ¹⁰	patienten-individuell	41,91 € ¹¹	patienten-individuell
Orale PUVA	Orale PUVA (GOP 30430) (GOP 30431)	patienten-individuell	5,79 € ¹² 3,69 €	patienten-individuell
NB ³ -UV-B	Sitzung Schmalband-UV-B (GOP 30430)	patienten-individuell	5,79 € ¹⁰	patienten-individuell

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel		
Ixekizumab	5.805,62 €	5.475,56 € [1,77 € ¹³ , 328,29 € ¹⁴]
Zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientenpopulation A		
Fumarsäureester	624,18 €	546,52 € [1,77 € ¹³ , 75,89 € ¹⁴]
Ciclosporin 25 mg	105,85 € ¹⁵	96,58 € [1,77 € ¹³ , 7,50 € ¹⁴]
Ciclosporin 50 mg	202,04 € ¹⁵	185,16 € [1,77 € ¹³ , 15,11 € ¹⁴]
Ciclosporin 100 mg	395,71 € ¹⁵	363,51 € [1,77 € ¹³ , 30,43 € ¹⁴]
Methotrexat 7,5 mg	33,42 € ¹⁵	29,88 € [1,77 € ¹³ , 1,77 € ¹⁴]
Methotrexat 15 mg	57,45 € ¹⁵	52,00 € [1,77 € ¹³ , 3,68 € ¹⁴]
Orale PUVA: Methoxsalen	59,52 €	48,11 € [1,77 € ¹³ , 9,64 € ¹⁴]
Zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientenpopulation B		

¹⁰ Die Leistungserbringung ist an die G-BA Vorgaben zur Balneophototherapie gebunden (Richtlinie Methoden der vertragsärztlichen Versorgung).

¹¹ Betrag nur einmal am Behandlungstag.

¹² Betrag je Sitzung.

¹³ Rabatt nach §130 SGB V

¹⁴ Rabatt nach §130a SGB V

¹⁵ Festbetrag

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Adalimumab	5231,36 €	4.934,10 € [1,77 € ¹³ , 295,49 € ¹⁴]
Infliximab	3506,19 €	3.335,59 € [1,77 € ¹³ , 168,83 € ¹⁴]
Ustekinumab	5021,41 €	4.736,14 € [1,77 € ¹³ , 283,50 € ¹⁴]

Stand Lauer-Taxe: 1. August 2017

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Für die Wirkstoffe der zweckmäßigen Vergleichstherapie der Patientenpopulation B fallen regelhaft Kosten zur Untersuchung auf sowohl aktive als auch auf inaktive („latente“) Tuberkuloseinfektionen an. Bei den dargestellten Kosten handelt es sich um einen Bluttest (Quantitative Bestimmung einer in-vitro Interferon-gamma Freisetzung nach ex-vivo Stimulation mit Antigenen spezifisch für Mycobacterium tuberculosis-complex (außer BCG)). Der Tuberkulin-Hauttest wird aufgrund mangelnder Sensitivität und Spezifität wie auch der Möglichkeit einer „Sensibilisierung“ nicht abgebildet.

Zudem sind die Patienten auf das Vorliegen einer HBV-Infektion zu testen, bevor die Behandlung mit Adalimumab oder Infliximab eingeleitet wird. Diese Untersuchungen sind bei der Anwendung von Ixekizumab nicht erforderlich.

Für die Diagnostik bei Verdacht auf eine chronische Hepatitis B sind sinnvoll aufeinander abgestimmte Schritte erforderlich¹⁶. Eine serologische Stufendiagnostik besteht initial aus der Untersuchung von HBs-Antigen und Anti-HBc-Antikörpern. Sind beide negativ, kann eine zurückliegende HBV-Infektion ausgeschlossen werden. Ist HBs-Antigen positiv, ist eine aktive HBV-Infektion nachgewiesen.

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der Leistung	Anzahl	Kosten pro Einheit	Kosten pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
entfällt				

¹⁶ „Aktualisierung der S3-Leitlinie zur Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-B-Virusinfektion AWMF-Register-Nr.: 021/011“ http://www.dgvs.de/fileadmin/user_upload/Leitlinien/Hepatitis_B/Leitlinie_Hepatitis_B.pdf

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der Leistung	Anzahl	Kosten pro Einheit	Kosten pro Patient pro Jahr
Zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientenpopulation B				
Adalimumab Infliximab Ustekinumab	Quantitative Bestimmung einer in-vitro Interferon-gamma Freisetzung nach ex-vivo Stimulation mit Antigenen (mindestens ESAT-6 und CFP-10) spezifisch für Mycobacterium tuberculosis-complex (außer BCG) (GOP 32670)	1	58,00 €	58,00 €
Adalimumab Infliximab	Röntgen-Thoraxaufnahme (GOP 34241)	1	16,01 €	16,01 €
Adalimumab Infliximab	HBs-Antigen (GOP 32781)	1	5,50 €	5,50 €
	anti-HBs-Antikörper (GOP 32617) ¹⁷	1	5,50 €	5,50 €
	anti-HBc-Antikörper (GOP 32614)	1	5,90 €	5,90 €
	HBV-DNA (GOP 32823) ¹⁸	1	89,50 €	89,50 €

Sonstige GKV-Leistungen:

Die Hilfstaxe (Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen) wird zur Berechnung der Kosten nicht vollumfänglich herangezogen, da sie a) dynamisch verhandelt wird, b) aufgrund der Vielzahl in der GKV-Versorgung bestehender, größtenteils in nicht öffentlichen Verträgen geregelten Abrechnungsmodalitäten für Zytostatika-Zubereitungen, die nicht an die Hilfstaxe gebunden sind, für die Versorgung nicht repräsentativ ist, c) ggf. zu einem bestimmten Zeitpunkt nicht alle relevanten Wirkstoffe umfasst und aus diesen Gründen insgesamt für eine standardisierte Kostenerhebung nicht geeignet ist. Demgegenüber ist der in den Verzeichnisdiensten nach § 131 Abs. 4 SGB V öffentlich zugängliche Apothekenverkaufspreis eine für eine standardisierte Berechnung geeignete Grundlage.

Nach der Hilfstaxe (Stand: 7. Ergänzungsvereinbarung zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen vom 1. März 2016) fallen Zuschläge für die Herstellung bei zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen von maximal 81 € pro applikationsfertiger Zubereitung, für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern von maximal 71 € pro applikationsfertiger Einheit an. Diese Beträge können in Verträgen unterschritten werden. Diese zusätzlichen sonstigen Kosten fallen nicht additiv zur Höhe des Apothekenverkaufspreises an, sondern folgen den Regularien zur Berechnung in der Hilfstaxe. Die Kostendarstellung erfolgt aufgrund des AVP und des maximalen Zuschlages für die

¹⁷ Nur wenn HBs-Antigen negativ und anti-HBc-Antikörper positiv.

¹⁸ Abrechnung der GOP 32823 vor oder während der antiviralen Therapie mit Interferon und/oder Nukleinsäureanaloga möglich.

Herstellung und stellt nur eine näherungsweise Abbildung der Therapiekosten dar. In dieser Darstellung unberücksichtigt sind beispielsweise die Abschläge auf den Apothekeneinkaufspreis des Wirkstoffes, die Abrechnung der Verwürfe, die Berechnung der Applikationsgefäße und Trägerlösungen nach den Regularien der Anlage 3 der Hilfstaxe.

3. Bürokratiekosten

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerFO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

4. Verfahrensablauf

Der pharmazeutische Unternehmer hat mit Schreiben vom 10. März 2015, eingegangen am 11. März 2015, eine Beratung nach § 8 AM-NutzenV unter anderem zur Frage der zweckmäßigen Vergleichstherapie angefordert. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 28. April 2015 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Das Beratungsgespräch fand am 7. Mai 2015 statt.

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 12. April 2016 die zweckmäßige Vergleichstherapie geändert. Der Unternehmer wurde mit Schreiben vom 17. Mai 2016 informiert.

Am 27. Februar 2017 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 VerFO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Ixekizumab beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 27. Februar 2017 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Ixekizumab beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 30. Mai 2017 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 1. Juni 2017 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 22. Juni 2017.

Die mündliche Anhörung fand am 11. Juli 2017 statt.

Mit Schreiben vom 11. Juli 2017 wurde das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung von im Stellungnahmeverfahren vorgelegten Daten beauftragt. Das vom IQWiG erstellte Addendum wurde dem G-BA am 28. Juli 2017 übermittelt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 8. August 2017 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 17. August 2017 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	28. April 2015	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichs- therapie
Unterausschuss Arzneimittel	12. April 2016	Änderung der zweckmäßigen Vergleichs- therapie
AG § 35a	4. Juli 2017	Information über eingegangene Stellung- nahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	11. Juli 2017	Durchführung der mündlichen Anhörung, Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Be- wertung von Unterlagen
AG § 35a	18. Juli 2017 1. August 2017	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG und die Auswertung des Stellungnahme- verfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	8. August 2017	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	17. August 2017	Beschlussfassung über die Änderung der Anla- ge XII AM-RL

Berlin, den 17. August 2017

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

5. Beschluss

Vom 17. August 2017

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 17. August 2017 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 3. August 2017 (BAnz AT 17.08.2017 B3), wie folgt zu ändern:

Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Ixekizumab wie folgt ergänzt:

Ixekizumab

Beschluss vom: 17. August 2017
In Kraft getreten am: 17. August 2017
BAnz AT 07.09.2017 B4

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 25. April 2016):

Taltz® ist angezeigt für die Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie in Frage kommen.

Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Patientenpopulation A

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Ixekizumab zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie in Frage kommen, ist:

- Fumarsäureester oder Ciclosporin oder Methotrexat oder Phototherapie–(Balneophototherapie¹⁹, orale PUVA, NB²⁰-UV-B)

Die jeweilige Zulassung der Arzneimittel ist zu berücksichtigen.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Fumarsäureester:

Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen

Patientenpopulation B

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Ixekizumab zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die auf andere systemische Therapien einschließlich Ciclosporin, Methotrexat oder PUVA (Psoralen und Ultraviolett A-Licht) nur unzureichend angesprochen haben, oder bei denen eine Kontraindikation oder Unverträglichkeit gegenüber solchen Therapien vorliegt, ist:

- Adalimumab oder Infliximab oder Ustekinumab

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Ustekinumab:

Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen

¹⁹ IQWiG-Abschlussbericht zur Balneophototherapie 2006

²⁰ Schmalband-UVB (311 nm)

Studienergebnisse nach Endpunkten

Ergebnisse der Studie RHBZ (Photochemotherapie-naive Teilpopulation) für Patientenpopulation A

Endpunktkategorie Endpunkt	Ixekizumab		Fumarsäureester		Ixekizumab vs. Fumarsäureester
	N	Mediane Überlebenszeit in Tagen (95 %-KI) Patienten mit Ereignissen (%)	N	Mediane Überlebenszeit in Tagen (95 %-KI) Patienten mit Ereignissen (%)	HR [95 %-KI] ^a ; p-Wert
RHBZ					
Mortalität					
Gesamtmortalität	40	n. e. 0 (0)	41	n. e. 0 (0)	k. A.
Morbidität					
Remission (PASI 100)	40	143,0 [85,0; 183,0] 24 (60,0)	43	n. e. 1 (2,3)	18,40 [2,49; 136,19]; 0,004
Response (PASI 90)	40	58,0 [57,0; 85,0] 36 (90,0)	43	n. e. 3 (7,0)	21,72 [6,54; 72,14]; < 0,001
Response (PASI 75)	40	29,5 [29,0; 57,0] 38 (95,0)	43	142,0 [113,0; n. e.] 11 (25,6)	20,80 [8,16; 53,07]; < 0,001
Symptomatik					
Erscheinungsfreiheit					
Gesicht und Hals	40	59,5 [30,0; 109,0] 27 (67,5)	43	n. e. [120,0; n. e.] 9 (20,9)	3,00 [1,41; 6,38]; 0,004
Genitalbereich	40	n. e. [119,0; n. e.] 13 (32,5)	43	n. e. [97,0; n. e.] 7 (16,3)	1,53 [0,61; 3,86]; 0,369
Nagelbeteiligung (NAPPA-CLIN Score)	keine verwertbaren Daten				

Endpunktkategorie		Ixezumab		Fumarsäureester		Ixezumab vs. Fumarsäureester		
		N	Mediane Überlebenszeit in Tagen (95 %-KI) Patienten mit Ereignissen (%)	N	Mediane Überlebenszeit in Tagen (95 %-KI) Patienten mit Ereignissen (%)	HR [95 %-KI] ^a ; p-Wert		
Juckreiz NRS ^b		40	28 [15,0; 57,0] 31 (77,5)	43	92,0 [83,0; 120,0] 20 (46,5)	1,96 [1,11; 3,47]; 0,020		
Endpunktkategorie	Endpunkt	Ixezumab		Fumarsäureester			Ixezumab vs. Fumarsäureester	
		N	Werte Studienbeginn MW (SD)	Werte Studienende MW ^c (SE)	N	Werte Studienbeginn MW (SD)	Werte Studienende MW ^c (SE)	MD [95 %-KI]; p-Wert
Symptomatik								
Hautschmerzen VAS ^e		k. A. ^d	41,1 (27,2)	8,1 (2,8)	k. A. ^d	43,1 (30,8)	24,5 (3,8)	-16,35 [-25,72; -6,98]; < 0,001 Hedges' g: -0,96 [-1,55; -0,38]
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) ^f		k. A. ^d	64,7 (20,2)	84,2 (2,6)	k. A. ^d	64,7 (26,1)	80,5 (3,6)	3,70 [-5,10; 12,50]; 0,407

Endpunktkategorie	Ixezumab		Fumarsäureester		Ixezumab vs. Fumarsäureester
	N	Mediane Überlebenszeit in Tagen (95 %-KI) Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Überlebenszeit in Tagen (95 %-KI) Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI] ^a ; p-Wert
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
DLQI (0 oder 1)	40	86,0 [59,0; 113,0] 27 (67,5)	43	173,0 [120,0; n. e.] 9 (20,9)	2,77 [1,30; 5,92]; 0,008
SF-36 Summenscores					
PCS	keine verwertbaren Daten				
MCS	keine verwertbaren Daten				
Nebenwirkungen					
UE (ergänzende Darstellung)	40	k. A. 34 (85,0)	41	k. A. 37 (90,2)	–
SUE	keine verwertbaren Daten				
Abbruch wegen UE	40	k. A. 1 (2,5)	41	k. A. 16 (39,0)	RR: 0,06 [0,01; 0,46]; < 0,001
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	keine verwertbaren Daten				
<p>a: sofern nicht anders angegeben b: Zeit bis zu einer Reduktion des Juckreizes um ≥ 4 Punkte auf einer Skala von 0–10 c: LS-Mean aus MMRM Anzahl der Patienten d: Anzahl der Patienten unklar, ein Anteil von über 70 % wird angenommen e: niedrigere Werte bedeuten weniger Schmerz f: höhere Werte bedeuten einen besseren Gesundheitszustand</p> <p>ANCOVA: Kovarianzanalyse; CLIN: Clinical Assessment of Severity; DLQI: Dermatology Life Quality Index; EQ-5D: European Quality of Life-5 Dimensions; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to treat; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last Observation carried forward; MCS: psychischer Summenscore; MD: Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; NAPPA-Clin: Nail Assessment in Psoriasis and Psoriatic Arthritis – Clinical Assessment of Severity; NRS: Numeric Rating Scale; n.e.: nicht erreicht; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; PBI: Patient Benefit Index; PCS: körperlicher Summenscore; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SF-36: Short Form-36 Health Survey; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus</p>					

Ergebnisse der Studie IXORAS für Patientenpopulation B

Endpunktkategorie	Ixezumab		Ustekinumab		Ixezumab vs. Ustekinumab		
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI] ^a ; p-Wert ^b		
IXORAS							
Mortalität							
Gesamtmortalität	136	0	166	0	n. b.		
Morbidität							
Remission (PASI 100) ^c	136	67 (49,3)	166	39 (23,5)	2,10 [1,52; 2,90]; < 0,001		
Response (PASI 90)	136	113 (83,1)	166	98 (59,0)	1,41 [1,21; 1,63]; < 0,001		
Response (PASI 75)	136	124 (91,2)	166	136 (81,9)	1,11 [1,02; 1,22]; 0,023		
Symptomatik							
Erscheinungsfreiheit							
Gesicht und Hals ^d	62	53 (85,5)	87	68 (78,2)	1,09 [0,93; 1,24]; 0,272		
Genitalbereich ^d	41	37 (90,2)	65	54 (83,1)	1,08 [0,93; 1,24]; 0,288		
Fingernägel: NAPSI-Score 0 ^e	84 ^f	41 (51,3)	105 ^f	24 (24,7)	2,28 [1,27; 3,29]; 0,012		
Endpunkt-kategorie	Ixezumab			Ustekinumab			Ixezumab vs. Ustekinumab
	N ^g	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Woche 24 MW ^h (SE)	N ^g	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Woche 24 MW ^h (SE)	MD [95 %-KI]; p-Wert ^h
Symptomatik							
Juckreiz NRS	134	6,3 (2,7)	1,3 (0,2)	165	6,2 (2,6)	1,7 (0,2)	-0,39 [-0,83; 0,04]; 0,075
Endpunkt-kategorie	Ixezumab			Ustekinumab			Ixezumab vs. Ustekinumab
	N ^g	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Woche 24 MW ^h (SE)	N ^g	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Woche 24 MW ^h (SE)	MD [95 %-KI]; p-Wert ^h

Hautschmerz VAS	134	42,9 (33,3)	-35,7 (1,3)	165	39,4 (30,8)	-32,8 (1,2)	-2,87 [-5,96; 0,21]; 0,068
Gesundheitszustand							
EQ-5D VAS	133	66,3 (22,2)	15,3 (1,7)	163	67,4 (22,4)	10,8 (1,6)	4,56 [0,45; 8,66]; 0,030 Hedges' g: 0,25 [0,02; 0,48] ⁱ
Gesundheitsbezogene Lebensqualität							
SF-36 Summenscores							
PCS	132	47,3 (9,5)	5,5 (0,6)	163	48,4 (9,8)	3,5 (0,5)	1,93 [0,49; 3,37]; 0,009 Hedges' g: 0,31 [0,08; 0,54] ⁱ
MCS	132	47,1 (11,5)	3,8 (0,8)	163	46,5 (11,9)	3,1 (0,8)	0,71 [-1,32; 2,75]; 0,491
Endpunktkategorie Endpunkt	Ixekizumab		Ustekinumab		Ixekizumab vs. Ustekinumab		
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI] ^a ; p-Wert ^b		
DLQI (0 oder 1)	136	90 (66,2)	166	88 (53,0)	1,25 [1,04; 1,50]; 0,022		
Nebenwirkungen							
UE	135	94 (69,6)	166	125 (75,3)	-		
SUE	135	3 (2,2)	166	5 (3,0)	0,74 [0,18; 3,03]; 0,689		
Abbruch wegen UE	135	2 (1,5)	166	1 (0,6)	2,43 [0,25; 23,83] ^j ; 0,592		
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	135	57 (42,2)	166	87 (52,4)	0,81 [0,63; 1,03] ^k ; 0,081		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	135	26 (19,3)	166	5 (3,0)	6,39 [2,52; 16,20] ^k ; < 0,001		
<p>a: Auswertungen ohne Modell aus Vierfeldertafel. Fehlende Daten wurden mittels NRI imputiert. Bei Nebenwirkungsendpunkten macht der pU keine Angabe, ob NRI zum Einsatz kam</p> <p>b: eigene Berechnung; unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach Andres AM, Mato AS, 1994)</p> <p>c: Verbesserung des PASI-Scores um 100 % gegenüber Studienbeginn</p> <p>d: Abgebildet wurden die Daten aus dem Dossier des pU. In die Auswertungen gingen diejenigen Patienten der ITT-Population ein, die zu Baseline als mit sichtbarer Psoriasis in Gesicht und/oder am Hals bzw. Genitalbereich definiert wurden</p> <p>e: erhoben mittels NAPS I, Erscheinungsfreiheit bei Erreichen eines NAPS I-Scores von 0</p> <p>f: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Analyse, bestehend aus Patientinnen und Patienten mit NAPS I > 0 zu Studienbeginn</p> <p>g: Anzahl der Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung des Effektschätzers berücksichtigt wurden, die Werte bei Studienanfang können auf anderen Patientenzahlen basieren</p> <p>h: MMRM-Auswertung für Änderung Studienende zu Studienbeginn, ohne Ersetzung fehlender Daten</p> <p>i: eigene Berechnung, siehe Abschnitt 2.6.2.2 der Nutzenbewertung</p> <p>j: Peto-OR als Schätzer für das relative Risiko; eigene Berechnung, siehe Abschnitt 2.6.2.2 der Nutzen-</p>							

Endpunktkategorie Endpunkt	Ixekizumab		Ustekinumab		Ixekizumab vs. Ustekinumab
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI] ^a ; p-Wert ^b
bewertung					
k: eigene Berechnung von RR und KI (asymptotisch)					
DLQI: Dermatology Life Quality Index; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimension; KI: Konfidenzintervall; MCS: Mental Component Summary; MD: Mittelwertdifferenz; MMRM: gemischtes Modell mit wiederholten Messungen; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten mit Baseline und mindestens einem folgenden Wert; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; NAPSI: Nail Psoriasis Severity Index; n. b.: nicht berechnet; NRI: Non-Responder Imputation; NRS: Numeric Rating Scale; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; PCS: Physical Component Summary; RR: relatives Risiko; SF-36: Short Form-36 Health Survey; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SOC: System Organ Class; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus					

Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

A) Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie in Frage kommen:

ca. 19.800 – 137.300 Patienten

B) Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die auf andere systemische Therapien einschließlich Ciclosporin, Methotrexat oder PUVA (Psoralen und Ultraviolett A-Licht) nur unzureichend angesprochen haben, oder bei denen eine Kontraindikation oder Unverträglichkeit gegenüber solchen Therapien vorliegt:

ca. 32.400 – 97.100 Patienten

Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Taltz® (Wirkstoff: Ixekizumab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 1. August 2017):

http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003943/WC500205804.pdf

Bei Patienten, die nach 16 bis 20 Wochen auf die Behandlung nicht angesprochen haben, sollte ein Absetzen der Behandlung in Erwägung gezogen werden. Bei einigen Patienten mit anfänglich partiellem Ansprechen kann sich das Ansprechen bei Fortsetzung der Behandlung über einen Zeitraum von 20 Wochen hinaus verbessern.

Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Patientenpopulation A

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Ixekizumab	23.727,43 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientenpopulation A	
Fumarsäureester	997,40 – 5.984,39 €
Ciclosporin	2.653,62 – 5.008,78 €
Methotrexat	51,79 – 180,27 €
Balneo-PUVA	patientenindividuell unterschiedlich
Photosoletherapie	patientenindividuell unterschiedlich
Orale PUVA	patientenindividuell unterschiedlich
NB ²⁰ -UV-B	patientenindividuell unterschiedlich

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 01.08.2017)

Patientenpopulation B

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Ixekizumab	23.727,43 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientenpopulation B	
Adalimumab	21.381,10 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	180,41 €
Gesamt	21.561,51 €
Infliximab	17.345,07 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	180,41 €
Gesamt	17.525,48 €
Ustekinumab	20.365,40 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	58,00 €
Gesamt	20.423,40 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 01.08.2017)

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten pro Einheit	Anzahl pro Patient pro Jahr	Kosten pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
entfällt				
Zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientenpopulation B				
Infliximab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	6,5	461,50 €

Der Beschluss tritt am Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 17. August 2017 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 17. August 2017

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

6. Anhang

6.1 Veröffentlichung Bundesanzeiger



Bundesanzeiger

Herausgegeben vom
Bundesministerium der Justiz
und für Verbraucherschutz
www.bundesanzeiger.de

Bekanntmachung

Veröffentlicht am Donnerstag, 7. September 2017
BAnz AT 07.09.2017 B4
Seite 1 von 6

Bundesministerium für Gesundheit

**Bekanntmachung
eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses
über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):
Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln
mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)
Ixekizumab**

Vom 17. August 2017

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 17. August 2017 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 3. August 2017 (BAnz AT 17.08.2017 B3), wie folgt zu ändern:

I.

Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Ixekizumab wie folgt ergänzt:

Ixekizumab

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 25. April 2016):

Taltz® ist angezeigt für die Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie in Frage kommen.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Patientenpopulation A

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Ixekizumab zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie in Frage kommen, ist:

– Fumarsäureester oder Ciclosporin oder Methotrexat oder Phototherapie (Balneophototherapie¹, orale PUVA, NB²-UV-B)

Die jeweilige Zulassung der Arzneimittel ist zu berücksichtigen.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Fumarsäureester:

Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen

Patientenpopulation B

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Ixekizumab zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die auf andere systemische Therapien einschließlich Ciclosporin, Methotrexat oder PUVA (Psoralen und Ultraviolett A-Licht) nur unzureichend angesprochen haben, oder bei denen eine Kontraindikation oder Unverträglichkeit gegenüber solchen Therapien vorliegt, ist:

– Adalimumab oder Infliximab oder Ustekinumab

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Ustekinumab:

Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen

Studienergebnisse nach Endpunkten

¹ IQWiG-Abschlussbericht zur Balneophototherapie 2006

² Schmalband-UVB (311 nm)



Ergebnisse der Studie RHBZ (Photochemotherapie-naive Teilpopulation) für Patientenpopulation A

Endpunktkategorie Endpunkt	Ixekizumab		Fumarsäureester		Ixekizumab vs. Fumarsäureester		
	N	Mediane Überlebenszeit in Tagen (95 %-KI) Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Überlebenszeit in Tagen (95 %-KI) Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI] ^a ; p-Wert		
RHBZ							
Mortalität							
Gesamtmortalität	40	n. e. 0 (0)	41	n. e. 0 (0)	k. A.		
Morbidität							
Remission (PASI 100)	40	143,0 [85,0; 183,0] 24 (60,0)	43	n. e. 1 (2,3)	18,40 [2,49; 136,19]; 0,004		
Response (PASI 90)	40	58,0 [57,0; 85,0] 36 (90,0)	43	n. e. 3 (7,0)	21,72 [6,54; 72,14]; < 0,001		
Response (PASI 75)	40	29,5 [29,0; 57,0] 38 (95,0)	43	142,0 [113,0; n. e.] 11 (25,6)	20,80 [8,16; 53,07]; < 0,001		
Symptomatik							
Erscheinungsfreiheit							
Gesicht und Hals	40	59,5 [30,0; 109,0] 27 (67,5)	43	n. e. [120,0; n. e.] 9 (20,9)	3,00 [1,41; 6,38]; 0,004		
Genitalbereich	40	n. e. [119,0; n. e.] 13 (32,5)	43	n. e. [97,0; n. e.] 7 (16,3)	1,53 [0,61; 3,86]; 0,369		
Nagelbeteiligung (NAPPA-CLIN Score)	keine verwertbaren Daten						
Juckreiz NRS ^b	40	28 [15,0; 57,0] 31 (77,5)	43	92,0 [83,0; 120,0] 20 (46,5)	1,96 [1,11; 3,47]; 0,020		
Endpunktkategorie Endpunkt	Ixekizumab		Fumarsäureester		Ixekizumab vs. Fumarsäureester		
	N	Werte Studien- beginn MW (SD)	N	Werte Studien- ende MW (SD)	MD [95 %-KI]; p-Wert		
Symptomatik							
Hautschmerzen VAS ^e	k. A. ^d	41,1 (27,2)	8,1 (2,8)	k. A. ^d	43,1 (30,8)	24,5 (3,8)	-16,35 [-25,72; -6,98]; < 0,001 Hedges' g: -0,96 [-1,55; -0,38]
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) ^f	k. A. ^d	64,7 (20,2)	84,2 (2,6)	k. A. ^d	64,7 (26,1)	80,5 (3,6)	3,70 [-5,10; 12,50]; 0,407
Endpunktkategorie Endpunkt	Ixekizumab		Fumarsäureester		Ixekizumab vs. Fumarsäureester		
	N	Mediane Überlebenszeit in Tagen (95 %-KI) Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Überlebenszeit in Tagen (95 %-KI) Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI] ^a ; p-Wert		
Gesundheitsbezogene Lebensqualität							
DLQI (0 oder 1)	40	86,0 [59,0; 113,0] 27 (67,5)	43	173,0 [120,0; n. e.] 9 (20,9)	2,77 [1,30; 5,92]; 0,008		



Endpunktkategorie Endpunkt	Ixekizumab		Fumarsäureester		Ixekizumab vs. Fumarsäureester
	N	Mediane Überlebenszeit in Tagen (95 %-KI) Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Überlebenszeit in Tagen (95 %-KI) Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI] ^a , p-Wert
SF-36 Summenscores					
PCS	keine verwertbaren Daten				
MCS	keine verwertbaren Daten				
Nebenwirkungen					
UE (ergänzende Darstellung)	40	k. A. 34 (85,0)	41	k. A. 37 (90,2)	–
SUE	keine verwertbaren Daten				
Abbruch wegen UE	40	k. A. 1 (2,5)	41	k. A. 16 (39,0)	RR: 0,06 [0,01; 0,46]; < 0,001
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	keine verwertbaren Daten				

- a: sofern nicht anders angegeben
b: Zeit bis zu einer Reduktion des Juckreizes um ≥ 4 Punkte auf einer Skala von 0 bis 10
c: LS-Mean aus MMRM Anzahl der Patienten
d: Anzahl der Patienten unklar, ein Anteil von über 70 % wird angenommen
e: niedrigere Werte bedeuten weniger Schmerz
f: höhere Werte bedeuten einen besseren Gesundheitszustand

ANCOVA: Kovarianzanalyse; CLIN: Clinical Assessment of Severity; DLQI: Dermatology Life Quality Index; EQ-5D: European Quality of Life-5 Dimensions; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to treat; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last Observation carried forward; MCS: psychischer Summenscore; MD: Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; NAPPA-Clin: Nail Assessment in Psoriasis and Psoriatic Arthritis – Clinical Assessment of Severity; NRS: Numeric Rating Scale; n. e.: nicht erreicht; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; PBI: Patient Benefit Index; PCS: körperlicher Summenscore; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SF-36: Short Form-36 Health Survey; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus

Ergebnisse der Studie IXORAS für Patientenpopulation B

Endpunktkategorie Endpunkt	Ixekizumab		Ustekinumab		Ixekizumab vs. Ustekinumab
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI] ^a , p-Wert ^b
IXORAS					
Mortalität					
Gesamtmortalität	136	0	166	0	n. b.
Morbidität					
Remission (PASI 100) ^c	136	67 (49,3)	166	39 (23,5)	2,10 [1,52; 2,90]; < 0,001
Response (PASI 90)	136	113 (83,1)	166	98 (59,0)	1,41 [1,21; 1,63]; < 0,001
Response (PASI 75)	136	124 (91,2)	166	136 (81,9)	1,11 [1,02; 1,22]; 0,023
Symptomatik					
Erscheinungsfreiheit					
Gesicht und Hals ^d	62	53 (85,5)	87	68 (78,2)	1,09 [0,93; 1,24]; 0,272



Endpunktkategorie Endpunkt	Ixekizumab		Ustekinumab		Ixekizumab vs. Ustekinumab RR [95 %-KJ] ^a ; p-Wert ^d		
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)			
Genitalbereich ^d	41	37 (90,2)	65	54 (83,1)	1,08 [0,93; 1,24]; 0,288		
Fingemägel: NAPSI-Score 0 ^e	84 ^f	41 (51,3)	105 ^f	24 (24,7)	2,28 [1,27; 3,29]; 0,012		
Endpunktkategorie Endpunkt	Ixekizumab			Ustekinumab			Ixekizumab vs. Ustekinumab MD [95 %-KJ]; p-Wert ^h
	N ^g	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Woche 24 MW ^h (SE)	N ^g	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Woche 24 MW ^h (SE)	
Symptomatik							
Juckreiz NRS	134	6,3 (2,7)	1,3 (0,2)	165	6,2 (2,6)	1,7 (0,2)	-0,39 [-0,83; 0,04]; 0,075
Hautschmerz VAS	134	42,9 (33,3)	-35,7 (1,3)	165	39,4 (30,8)	-32,8 (1,2)	-2,87 [-5,96; 0,21]; 0,068
Gesundheitszustand							
EQ-5D VAS	133	66,3 (22,2)	15,3 (1,7)	163	67,4 (22,4)	10,8 (1,6)	4,56 [0,45; 8,66]; 0,030 Hedges' g: 0,25 [0,02; 0,48] ⁱ
Gesundheitsbezogene Lebensqualität							
SF-36 Summenscores							
PCS	132	47,3 (9,5)	5,5 (0,6)	163	48,4 (9,8)	3,5 (0,5)	1,93 [0,49; 3,37]; 0,009 Hedges' g: 0,31 [0,08; 0,54] ⁱ
MCS	132	47,1 (11,5)	3,8 (0,8)	163	46,5 (11,9)	3,1 (0,8)	0,71 [-1,32; 2,75]; 0,491
Endpunktkategorie Endpunkt	Ixekizumab		Ustekinumab		Ixekizumab vs. Ustekinumab RR [95 %-KJ] ^a ; p-Wert ^d		
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)			
DLQI (0 oder 1)	136	90 (66,2)	166	88 (53,0)	1,25 [1,04; 1,50]; 0,022		
Nebenwirkungen							
UE	135	94 (69,6)	166	125 (75,3)	-		
SUE	135	3 (2,2)	166	5 (3,0)	0,74 [0,18; 3,03]; 0,689		



Endpunktkategorie Endpunkt	Ixekizumab		Ustekinumab		Ixekizumab vs. Ustekinumab
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI] ^a ; p-Wert ^b
Abbruch wegen UE	135	2 (1,5)	166	1 (0,6)	2,43 [0,25; 23,83] ^c ; 0,592
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	135	57 (42,2)	166	87 (52,4)	0,81 [0,63; 1,03] ^d ; 0,081
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	135	26 (19,3)	166	5 (3,0)	6,39 [2,52; 16,20] ^e ; < 0,001

- a: Auswertungen ohne Modell aus Vierfeldertafel. Fehlende Daten wurden mittels NRI imputiert. Bei Nebenwirkungsendpunkten macht der pU keine Angabe, ob NRI zum Einsatz kam
- b: eigene Berechnung; unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach Andres AM, Mato AS, 1994)
- c: Verbesserung des PASI-Scores um 100 % gegenüber Studienbeginn
- d: Abgebildet wurden die Daten aus dem Dossier des pU. In die Auswertungen gingen diejenigen Patienten der ITT-Population ein, die zu Baseline als mit sichtbarer Psoriasis in Gesicht und/oder am Hals bzw. Genitalbereich definiert wurden
- e: erhoben mittels NAPS, Erscheinungsfreiheit bei Erreichen eines NAPS-Scores von 0
- f: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Analyse, bestehend aus Patientinnen und Patienten mit NAPS > 0 zu Studienbeginn
- g: Anzahl der Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung des Effektschätzers berücksichtigt wurden, die Werte bei Studienanfang können auf anderen Patientenzahlen basieren
- h: MMRM-Auswertung für Änderung Studienende zu Studienbeginn, ohne Ersetzung fehlender Daten
- i: eigene Berechnung, siehe Nummer 2.6.2.2 der Nutzenbewertung
- j: Peto-OR als Schätzer für das relative Risiko; eigene Berechnung, siehe Nummer 2.6.2.2 der Nutzenbewertung
- k: eigene Berechnung von RR und KI (asymptotisch)

DLQI: Dermatology Life Quality Index; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimension; KI: Konfidenzintervall; MCS: Mental Component Summary; MD: Mittelwertdifferenz; MMRM: gemischtes Modell mit wiederholten Messungen; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten mit Baseline und mindestens einem folgenden Wert; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; NAPS: Nail Psoriasis Severity Index; n. b.: nicht berechnet; NRI: Non-Responder Imputation; NRS: Numeric Rating Scale; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; PCS: Physical Component Summary; RR: relatives Risiko; SF-36: Short Form-36 Health Survey; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SOC: System Organ Class; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus

2. Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

- A) Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie in Frage kommen:
ca. 19 800 bis 137 300 Patienten
- B) Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die auf andere systemische Therapien einschließlich Ciclosporin, Methotrexat oder PUVA (Psoralen und Ultraviolett A-Licht) nur unzureichend angesprochen haben, oder bei denen eine Kontraindikation oder Unverträglichkeit gegenüber solchen Therapien vorliegt:
ca. 32 400 bis 97 100 Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Taltz® (Wirkstoff: Ixekizumab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 1. August 2017):

http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003943/WC500205804.pdf

Bei Patienten, die nach 16 bis 20 Wochen auf die Behandlung nicht angesprochen haben, sollte ein Absetzen der Behandlung in Erwägung gezogen werden. Bei einigen Patienten mit anfänglich partiellem Ansprechen kann sich das Ansprechen bei Fortsetzung der Behandlung über einen Zeitraum von 20 Wochen hinaus verbessern.

**4. Therapiekosten**

Jahrestherapiekosten:

Patientenpopulation A

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Ixekizumab	23 727,43 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientenpopulation A	
Fumarsäureester	997,40 – 5 984,39 €
Ciclosporin	2 653,62 – 5 008,78 €
Methotrexat	51,79 – 180,27 €
Balneo-PUVA	patientenindividuell unterschiedlich
Photosoletherapie	patientenindividuell unterschiedlich
Orale PUVA	patientenindividuell unterschiedlich
NB ² -UV-B	patientenindividuell unterschiedlich

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Tab: 1. August 2017)

Patientenpopulation B

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Ixekizumab	23 727,43 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientenpopulation B	
Adalimumab	21 381,10 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	180,41 €
Gesamt	21 561,51 €
Infliximab	17 345,07 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	180,41 €
Gesamt	17 525,48 €
Ustekinumab	20 365,40 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	58,00 €
Gesamt	20 423,40 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Tab: 1. August 2017)

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten pro Einheit	Anzahl pro Patient pro Jahr	Kosten pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
entfällt				
Zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientenpopulation B				
Infliximab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	6,5	461,50 €

II.

Der Beschluss tritt am Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 17. August 2017 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 17. August 2017

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB VDer Vorsitzende
Prof. Hecken

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 27. Februar 2017 ein Dossier zum Wirkstoff Ixekizumab eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 1. Juni 2017 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht. Das vom IQWiG erstellte Addendum wurde dem G-BA am 28. Juli 2017 übermittelt.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

2.2 Nutzenbewertung

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses Arzneimittel zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und zur Nutzenbewertung des IQWiG sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen"

2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.3 "Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung"

2.2.4 Therapiekosten

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.4 "Therapiekosten"

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S.2, 92 Abs.3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Sie sind hier:

- [Startseite](#) /
- [Informationsarchiv](#) /
- [\(Frühe\) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V](#) /
- Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Ixekizumab



Nutzenbewertung

[zur Übersicht](#)

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Ixekizumab

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Ixekizumab
- **Handelsname:** Taltz®
- **Therapeutisches Gebiet:** Plaque-Psoriasis (Hauterkrankungen)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Lilly Deutschland GmbH

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.03.2017
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 01.06.2017
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 22.06.2017
- **Beschlussfassung:** Mitte August 2017
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2017-03-01-D-275)

- [Modul 1 \(199,1 kB, PDF\)](#)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1813/2017-02-24_Modul1_Ixekizumab.pdf)
- [Modul 2 \(459,3 kB, PDF\)](#)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1814/2017-02-24_Modul2_Ixekizumab.pdf)
- [Modul 3A \(1,3 MB, PDF\)](#)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1815/2017-02-24_Modul3A_Ixekizumab.pdf)
- [Modul 3B \(1,2 MB, PDF\)](#)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1816/2017-02-24_Modul3B_Ixekizumab.pdf)
- [Modul 4A \(2,8 MB, PDF\)](#)

(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1817/2017-02-24_Modul4A_Ixekizumab.pdf)

- **Modul 4B (2,4 MB, PDF)**

(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1818/2017-02-24_Modul4B_Ixekizumab.pdf)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (3,3 MB, PDF)

(https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1820/2017-03-01_Informationen-zVT_Ixekizumab-D-275.pdf)

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Ixekizumab (Taltz®)

Taltz® ist angezeigt für die Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie in Frage kommen.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Ixekizumab zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis,

1. die für eine systemische und/oder Phototherapie geeignet sind, ist:

- Fumarsäureester oder Ciclosporin oder Methotrexat oder Phototherapie

(Balneophototherapie, orale PUVA, NB-UVB)

Die jeweilige Zulassung der Arzneimittel ist zu berücksichtigen.

2. die auf andere systemische Therapien einschließlich Ciclosporin, Methotrexat oder PUVA (Psoralen und Ultraviolett A-Licht) nur unzureichend angesprochen haben oder bei denen eine Kontraindikation oder Unverträglichkeit gegenüber solchen Therapien vorliegt, ist:

- Adalimumab oder Infliximab oder Ustekinumab

Die jeweilige Zulassung der Arzneimittel ist zu berücksichtigen.

Stand der Information: November 2016

Die Aussagen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie stehen unter dem Vorbehalt, dass sich der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse, auf dessen Grundlage der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) seine Feststellungen trifft, in einer Weise weiterentwickeln kann, die eine Neubewertung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht (5. Kapitel § 6 i.V.m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO)).

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 01.06.2017 veröffentlicht:

- **Nutzenbewertung IQWiG (652,2 kB, PDF)**

(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1819/2017-03-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Ixekizumab-D-275.pdf)

Stellungnahmeverfahren

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 22.06.2017
- Mündliche Anhörung: 11.07.2017

Bitte melden Sie sich bis zum 03.07.2017 [per E-Mail](mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de)

(<mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de>) an.

Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das [Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V](https://www.g-ba.de/Informationen/nutzenbewertung/)

(<https://www.g-ba.de/Informationen/nutzenbewertung/>) zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen:

- [Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Word \(155,5 kB, Word\)](http://www.g-ba.de/downloads/17-98-3529/2013-11-14_AnlIII_Vorlage-schriftl-Stellungnahme.doc)

(http://www.g-ba.de/downloads/17-98-3529/2013-11-14_AnlIII_Vorlage-schriftl-Stellungnahme.doc)

Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **22.06.2017** elektronisch bevorzugt über das Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V einzureichen: <https://www.g-ba.de/Informationen/nutzenbewertung/>

(<https://www.g-ba.de/Informationen/nutzenbewertung/>). Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich

(nutzenbewertung35a@g-ba.de

(<mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de?subject=Stellungnahme%20-%20Ixekizumab%20-%202017-03-01-D-275>) mit Betreffzeile *Stellungnahme - Ixekizumab - 2017-03-01-D-275*). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw.

Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 VerfO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung wird am 11.07.2017 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 03.07.2017 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de

(<mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de>) an. Anmeldebestätigungen werden nach Ablauf der Anmeldefrist versandt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten

(Termin: Mitte August 2017). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 11.07.2017 um 10:00 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA Wirkstoff Ixekizumab

Stand: 03.07.2017

Ablauf

- 1) **Allgemeine Aspekte**
- 2) **Zweckmäßige Vergleichstherapie¹**
- 3) **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit¹ des Zusatznutzens**
- 4) **Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen**
- 5) **Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**
- 6) **Therapiekosten, auch im Vergleich¹ zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

¹ Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Lilly Deutschland GmbH	22.06.2017
AbbVie Deutschland GmbH & Co.KG	21.06.2017
Janssen-Cilag GmbH	21.06.2017
Almirall Hermal GmbH	22.06.2017
LEO Pharma GmbH	22.06.2017
Novartis Pharma GmbH	22.06.2017
Berufsverbands der Deutschen Dermatologen BVDD	21.06.2017
Prof. Dr. med. Alexander Nast (Deutsche Psoriasis Leitlinien- gruppe)	21.06.2017
Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. (vfa)	22.06.2017
Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH (me- dac)	22.06.2017
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)	22.06.2017
Prof. Dr. Matthias Augustin für Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG)	22.06.2017

4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Lilly Deutschland GmbH						
Leutz, Fr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Kretschmer, Fr. Prof.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Menne, Fr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Schacht, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
AbbVie Deutschland GmbH & Co.KG						
Sellenthin, Fr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Barbus, Hr.	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Janssen-Cilag GmbH						
Wirth, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Barthelmes, Fr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Almirall Hermal GmbH						
Ocker, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein

Sickold, Fr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
LEO Pharma GmbH						
Wilke, Hr. Dr.	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein
Macheleidt, Hr. Dr.	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein
Novartis Pharma GmbH						
Melzer, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Wasmuth, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Berufsverbands der Deutschen Dermatologen BVDD						
Stavermann, Hr. Dr.	Nein	Ja	Ja	Nein	Ja	Nein
Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. (vfa)						
Rasch, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Werner, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH (medac)						
Johannes, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Prof. Dr. Matthias Augustin für Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG)						
Augustin, Prof. Dr.	Nein	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

Die Auswertung der Stellungnahmen entspricht dem Stand der Beratung zur Beschlussfassung.

5.1 Stellungnahme: Lilly Deutschland GmbH

Datum	22. Juni 2017
Stellungnahme zu	Ixekizumab (Taltz®), 2017-03-01-D-275
Stellungnahme von	Lilly Deutschland GmbH Werner-Reimers-Straße 2-4 61352 Bad Homburg

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Allgemeine Bemerkungen:</p> <p>Als pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller des Wirkstoffes Ixekizumab (Taltz®) nimmt die Lilly Deutschland GmbH (fortan Lilly) zur Nutzenbewertung, publiziert im IQWiG-Bericht Nr. 514 gem. 5. Kapitel § 19 Nr. 1 VerfO am 01. Juni 2017, sowie zu dem am 24. Februar 2017 eingereichten Nutzendossier Stellung.</p> <p>Hintergrund zur Indikation und zu den auf der Zusatznutzen-Bewertung basierenden Studien RHBZ und IXORA-S</p> <ul style="list-style-type: none">• Ixekizumab ist angezeigt für die Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie in Frage kommen [1].• Die Nutzenbewertung basiert für jedes Teilanwendungsgebiet (A und B) auf je einer randomisierten, kontrollierten Studie (RCT), die Ixekizumab mit der jeweiligen vom G-BA definierten zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) vergleicht und bei deren Protokollentwicklung auch die Anforderungen an die Nutzenbewertung berücksichtigt wurden.• Die Nutzenbewertung für Patienten, die für eine systemische und/oder Phototherapie geeignet sind (<u>Teilanwendungsgebiet A</u>), basiert auf der randomisierten, kontrollierten, 3-armigen,	<p>Die allgemeinen Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Phase 3b RHBZ Studie, die Ixekizumab mit der ZVT Fumarsäureester und der ZVT Methotrexat vergleicht.</p> <ul style="list-style-type: none">Die Nutzenbewertung für Patienten, die auf andere systemische Therapien einschließlich Ciclosporin, Methotrexat oder PUVA (Psoralen und Ultraviolett A Licht) nur unzureichend angesprochen haben, oder bei denen eine Kontraindikation oder Unverträglichkeit gegenüber solchen Therapien vorliegt (<u>Teilanwendungsgebiet B</u>), basiert auf der randomisierten, kontrollierten, doppelblinden, 2-armigen Phase 3b IXORA-S Studie (RHBS), die Ixekizumab mit der ZVT Ustekinumab vergleicht. <p>Zusammenfassende Stellungnahme zur IQWiG Nutzenbewertung</p> <ul style="list-style-type: none">Die ITT Population der RHBZ Studie bildet die Patienten im Teilanwendungsgebiet A sowie die Versorgungsrealität vollumfänglich ab. Dies wird durch die Versorgungsrealität wie auch durch die weiteren Fakten unterstützt:<ul style="list-style-type: none">Auch der IQWiG Auslegung in der Secukinumab-Nutzenbewertung folgend - die Photochemotherapie-vorbehandelten Patienten als systemisch-vorbehandelt einzustufen - ist die ITT Population der RHBZ Studie für die Ixekizumab-Nutzenbewertung heranzuziehen, da der Anteil der Photochemotherapie-naiven Patienten über 80% liegt.Eine neu dargestellte Subgruppenanalyse zeigt keine systematische Effektmodifikation durch eine Vorbehandlung mit Photochemotherapie. Demnach hat eine vorherige Photochemotherapie in der ITT Population der RHBZ Studie keinen	

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>erkennbaren Einfluss auf den Erfolg der Behandlung mit Ixekizumab.</p> <ul style="list-style-type: none">• Für Photochemotherapie-naive Patienten zeigt sich darüber hinaus ein gleichwertiger Zusatznutzen im Vergleich zu Patienten der ITT Population: Unter Ixekizumab wird ein erheblicher Zusatznutzen für patientenrelevante Endpunkte zur Morbidität, Lebensqualität und Sicherheit im Vergleich zu Fumarsäureestern und Methotrexat belegt.• Die Anwendung von Methotrexat in der RHBZ Studie erfolgte in Übereinstimmung mit der Zulassung sowie den Empfehlungen der deutschen S3-Leitlinie und spiegelt somit die Versorgungsrealität wider; entsprechend ist die Zusatznutzenableitung für Ixekizumab gegenüber Methotrexat gerechtfertigt.• Zur Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens in beiden Teilanwendungsgebieten A und B ist folgendes festzuhalten: Die Psoriasis ist eine schmerzhaft, entstellende und behindernde Erkrankung. Dies wird untermauert durch nationale und internationale Literatur, Leitlinien sowie dem WHO-Report zu Psoriasis aus dem Jahr 2016. Die schmerzhaften, juckenden und gut sichtbaren dermatologischen Symptome als Leitsymptome der Psoriasis, operationalisiert u.a. durch den PASI, sind damit als schwerwiegende Symptome (Anzeichen) zu klassifizieren. Eine langfristige Freiheit von diesen schwerwiegenden dermatologischen Symptomen stellt nach Auffassung von Lilly einen erheblichen Zusatznutzen für die betroffenen Patienten dar. <p>Nachfolgend nimmt Lilly zu spezifischen Aspekten aus der Nutzenbe-</p>	

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
wertung des IQWiG Stellung. Zur besseren Übersicht sind die einzelnen Aspekte bestimmten Themenkomplexen zugeordnet.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Modul 4A – Teilanwendungsgebiet A (erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische und/oder Phototherapie geeignet sind)		
S. 11	<p>Eignung der RHBZ Studienpopulation zur Ableitung des Zusatznutzens im Teilanwendungsgebiet A</p> <p><i>Der Bericht des IQWiG führt aus, dass die <u>RHBZ Studie grundsätzlich für die Nutzenbewertung geeignet ist, schränkt jedoch ein, dass „[...] die vom pU präsentierten, auf Auswertungen der Gesamtpopulation beruhenden Ergebnisse, nicht für die Bewertung des Zusatznutzens von Ixekizumab herangezogen werden [können]“.</u> Begründet wird dies mit der Feststellung, dass 40% der Studienpopulation bereits vor Studieneinschluss jegliche Art der Phototherapie (UV-B, PUVA, etc.) erhalten hatten, und diese in ihrer Gesamtheit den systemischen Therapien zuzuordnen seien. Da das Teilanwendungsgebiet A aber nur solche Patienten einschließen würde, die für eine systemische Therapie infrage kommen und bisher mit einer solchen jedoch noch nicht behandelt wurden, würde die RHBZ Studienpopulation teilweise vom Teilanwendungsgebiet A abweichen.</i></p> <p>Stellungnahme Lilly: Im Versorgungsalltag stellt für Patienten mit</p>	<p>Basis der Nutzenbewertung für Patientenpopulation A ist die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegte randomisierte, kontrollierte Studie RHBZ mit einer Studiendauer von 24 Wochen. Dabei handelt es sich um eine multizentrische, offene, aktiv kontrollierte, dreiarmlige Phase-III-Studie zum Vergleich von Ixekizumab mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Methotrexat bzw. Fumarsäureester bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die zuvor noch keine systemische Therapie erhalten hatten. Die Erhebung der klinischen Endpunkte (PASI, Erscheinungsfreiheit Gesicht/ Hals, Erscheinungsfreiheit Genitalbereich, NAPPA-CLIN, SF-36) erfolgte verblindet. Etwa 40 % der eingeschlossenen Patienten waren vor Studieneinschluss mit einer Phototherapie vorbehandelt: bei ca. 14 % der Patienten erfolgte eine Vortherapie mit Psoralen und Ultraviolett A-Licht (PUVA; sog. Photochemotherapie) und bei 22 % der Patienten war eine Vorbehandlung mit UV-B durchgeführt worden. Bei 6 % der in Studie RHBZ eingeschlosse-</p>

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>mittelschwerer bis schwerer Psoriasis die Phototherapie jeglicher Art häufig die Brücke von der topischen Behandlung hin zur systemischen Therapie dar. Über 70% der Patienten, die bei Initiierung einer konventionellen systemischen Therapie (bspw. Fumarsäureester, Methotrexat, Ciclosporin) in das Psoriasis-Register Pso-Best eingeschlossen wurden, sind vorher bereits mit jeglicher Art der Phototherapie behandelt worden [2].</p> <p>Im Rahmen der Phototherapie werden Verfahren aus Bestrahlung (im Weiteren UV-Bestrahlung) oder UV-Bestrahlung in Kombination mit Photosensibilisatoren, welche die Bestrahlungswirkung verstärken (im Weiteren Photochemotherapie), verwendet.</p> <p>Die Wirksamkeit der Behandlung hinsichtlich der Psoriasis geht hierbei stets auf die UV-Bestrahlung der Haut zurück. Die Anwendung eines Photosensibilisators allein ist unwirksam. Unseres Erachtens sind daher sowohl alleinige UV-Bestrahlung als auch Photochemotherapie als nicht-systemische Therapien zu verstehen.</p> <p>Unterstützt wird die Auffassung von Lilly u.a. durch die deutschen und europäischen Leitlinien, in denen die Phototherapie in ihrer Gesamtheit als eigenständige Therapieform und nicht innerhalb der systemischen Therapien diskutiert und bewertet wird [3], [4], [5]. In einer äußerst strengen Auslegung könnte man die Photochemotherapie, bei der Psoralen oral eingenommen wird, unter Umständen als eine Mischform ansehen.</p>	<p>nen Patienten ist unklar, welche Form der Phototherapie-Vorbehandlung sie erhalten hatten. Aus diesem Grund wird nicht die Gesamtpopulation der Studie RHBZ der Bewertung zu Grunde gelegt. Basis der Nutzenbewertung ist unter Berücksichtigung des erstellten Addendums die Photochemotherapie-naive Teilpopulation der Studie RHBZ (ca. 80 % der eingeschlossenen Patienten).</p>

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>In der Versorgungsrealität wird keine Differenzierung der Phototherapien für die Entscheidung über die weiterführende Behandlung vorgenommen. Dieser Einordnung entsprechend wurden die Einschlusskriterien der RHBZ Studie definiert, die somit nach Ansicht von Lilly vollumfänglich zur Nutzenableitung geeignet ist.</p> <p>Durch das IQWiG wird in den aktuellen Nutzenbewertungen von Secukinumab und Ixekizumab die Eingruppierung der Phototherapie als nicht-systemische bzw. systemische Photochemotherapie uneinheitlich vorgenommen [6], [7]:</p> <p>Das IQWiG akzeptiert im Rahmen der Nutzenbewertung des parallel laufenden Verfahrens der Firma Novartis zum Wirkstoff Secukinumab für das gleiche Teilanwendungsgebiet die Anwendung der Phototherapie als Vortherapie und zieht die sehr ähnlich aufgebaute Studie (PRIME-Studie), die das zu bewertende Arzneimittel Secukinumab mit Fumarsäureestern über 24 Wochen vergleicht, für die Nutzenableitung heran.</p> <p>Einzigster Unterschied zwischen der PRIME Studie und der für Ixekizumab vorgelegten RHBZ Studie besteht darin, dass Patienten der PRIME Studie nur mit UV-Bestrahlung vorbehandelt waren.</p> <p>Die PRIME Studienpopulation wurde im IQWiG-Bericht des laufenden Verfahrens zu Secukinumab als mit der relevanten Population</p>	

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>des Anwendungsgebiets vereinbar bewertet: IQWiG: „[...] die in der Studie [Anm. Lilly: PRIME] untersuchte Population [entspricht] der für die Fragestellung relevanten Population“ [6].</p> <p>Folgende weitere Betrachtungen unterstützen, dass die ITT Population der RHBZ Studie die Patienten im Anwendungsgebiet A vollumfänglich abbildet:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Anteil der Photochemotherapie-naiven Patienten ist > 80% 2. Keine Effektmodifikation der Photochemotherapie Vorbehandlung auf Behandlungserfolg 3. Das Zusatznutzen-Profil für Photochemotherapie-naive Patienten entspricht dem Profil in der ITT Population <p><u>Zu 1:</u> Selbst wenn der Auslegung des IQWiG gefolgt wird - die Photochemotherapie-vorbehandelten Patienten als systemisch-vorbehandelt einzustufen - ist dennoch die ITT Population der RHBZ Studie für die Bewertung heranzuziehen. Der Anteil der Photochemotherapie-naiven Patienten beträgt über 80%: 13,6% der Patienten erhielten PUVA und 5,6% Patienten erhielten eine nicht näher spezifizierte Phototherapie (dies stellt eine konservative Berechnung der maximal möglichen Patientenzahl mit vorheriger Photochemotherapie dar). Entsprechend dem Methodenpapier des IQWiG schließt sich eine differenzierte Betrachtung in Subpopulati-</p>	

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>onen somit aus. Die ITT Population ist daher heranzuziehen.</p> <p>Die Analysen in der <u>ITT Population</u> ergeben statistisch signifikante und klinisch relevante Vorteile für Ixekizumab gegenüber Fumarsäureestern und Methotrexat hinsichtlich Morbidität, Lebensqualität und Sicherheit: dies wurde umfänglich in Modul 4A dargelegt und ist in der vorliegenden Stellungnahme ergänzt um Zusatzanalysen und weitere Endpunkte, um Anmerkungen des IQWiG-Berichts Rechnung zu tragen (siehe auch Tabelle 1 und weitere Ausführungen in den folgenden Abschnitten der Stellungnahme).</p> <p><u>Zu 2:</u></p> <p>Weiterhin stellt Lilly im Rahmen dieser Stellungnahme unterstützend eine Subgruppenanalyse dar, welche eine mögliche Effektmodifikation des Merkmals vorherige Photochemotherapie auf den Behandlungseffekt in der ITT Population untersucht [8].</p> <p>Die Subgruppen-Analyse, welche im Vergleich zu Modul 4A um weitere Auswerteverfahren und Endpunkte erweitert wurde, um Anmerkungen des IQWiG-Berichts Rechnung zu tragen, weist auf keine systematischen Effektmodifikationen bzgl. der Vorbehandlung mit Photochemotherapie hin (die Anzahl der Interaktionen liegt jeweils unter der durch Zufall zu erwarteten Anzahl; siehe auch Tabelle 2 und Tabelle 3).</p>	

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Von einem <u>Einfluss vorheriger Photochemotherapie auf den Zusatznutzen von Ixekizumab gegenüber Fumarsäureestern und Methotrexat</u> ist demnach nicht auszugehen.</p> <p><u>Zu 3:</u> Obwohl nach Auffassung von Lilly die dargestellte ITT Population zur Ableitung des Zusatznutzens im Teilanwendungsgebiet A heranzuziehen ist, werden im Supplement außerdem die Ergebnisse einer Subpopulation präsentiert, welche ausschließlich Patienten beinhaltet, die zuvor keine Photochemotherapie erhalten haben [8]. Dies entspricht also der Population der PRIME Studie, welche im IQWiG-Bericht für die Ableitung des Zusatznutzens von Secukinumab akzeptiert wurde.</p> <p>Auch die Ergebnisse der Endpunkt-Auswertungen für die Photochemotherapie-naiven Patienten ergaben ein überlegenes Zusatznutzen-Profil, vergleichbar mit Patienten in der gesamten ITT Population (siehe auch Tabelle 4, Tabelle 5 und Tabelle 6).</p> <p><u>Zusammenfassend belegen nicht nur die Ergebnisse in der ITT Population die statistisch signifikanten und klinisch relevanten Vorteile für Ixekizumab gegenüber Fumarsäureestern und Methotrexat hinsichtlich Morbidität, Lebensqualität und Sicherheit, sondern auch die zusätzlichen Analysen bzgl. der Phototherapie.</u></p>	

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><u>Zusammenfassender Überblick der Resultate in der ITT und der Photochemotherapie-naiven Population sowie den Subgruppen in der RHBZ Studie</u></p> <p>Im Folgenden werden die zuvor beschriebenen Aussagen anhand einer Übersicht zu den einzelnen Endpunkten belegt. Eine detaillierte Beschreibung der Daten ist im Supplement [8] sowie den zugehörigen statistischen Datenquellen [9-12] zu finden.</p> <p>Die Auswahl der <u>patientenrelevanten Endpunkte</u> ist Modul 4A zu entnehmen (siehe Modul 4A, Tabelle 4-12). Wenn immer möglich wurden <u>Responder-Analysen</u> an Woche 24 mit Non-Responder Imputation für fehlende Werte zur Feststellung des Zusatznutzenprofils herangezogen. Responder-Analysen am letzten Zeitpunkt der Studie sind für chronische Erkrankungen, für die der Nutzen in der Regel über eine Verbesserung von Symptomen dargestellt wird, die gängigste und hinsichtlich des zu bewertenden Arzneimittels konservativste Methode.</p> <p>Endpunkte, die im Teilanwendungsgebiet B (IXORA-S Studie) vom IQWiG hinsichtlich alternativer Auswertungsmethoden besprochen wurden, wurden entsprechend modifiziert auf die RHBZ Studie inkl. der Subgruppenanalysen angewendet (d.h. neu berechnete Analysen in der <u>gesamten ITT Population</u> zur psoriatischen Beteiligung von Hals/Gesicht bzw. Genitalbereich und zum Juckreiz). In diesem Zusammenhang wurde der Wirksamkeitsendpunkt „Kein Juckreiz</p>	

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>(Juckreiz NRS Score = 0) in Woche 24 zusätzlich aufgenommen (für Rationale, siehe S. 35 ff.).</p> <p>Wie bereits in Modul 4A, wurden <u>Kaplan-Meier-Analysen</u> für binäre Outcomes erstellt, um mit einer alternativen Analyseverfahren die im IXE- und FAE-Arm unterschiedlich langen Beobachtungszeiten aufgrund der hohen Abbrecherrate im FAE-Arm zu berücksichtigen: Im FAE-Arm brachen 38,5% der Patienten die Therapie aufgrund von unerwünschten Ereignissen ab, im Gegensatz von nur 3,7% der Patienten in IXE-Arm (siehe Modul 4A, Tabelle 4-80). In die Kaplan-Meier-Auswertung gehen auch die Patienten mit Therapie-Ansprechen ein, welche die Studie im späteren Verlauf abbrechen; dieselben Patienten werden aufgrund des Abbruchs in der Responder-Analyse, wie oben beschrieben, als Non-Responder imputiert.</p> <p>Die Kaplan-Meier-Analysen werden jedoch nur unterstützend zu den binären Outcomes dargestellt und nicht zur Nutzenableitung herangezogen, da die zugrundeliegende Annahme der Kaplan-Meier-Analyse, dass Patienten, die wegen unerwünschter Ereignisse oder anderer Gründe die Therapie abbrechen, den gleichen Therapiegewinn haben würden, wie solche Patienten, die in der Studie verbleiben, nicht sinnvoll ist. Somit ist die Kaplan-Meier-Analyse unseres Erachtens im vorliegenden Fall geeignet, die zur Nutzen-</p>	

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>ableitung herangezogene Responderanalyse zu unterstützen, jedoch nicht selbst als Basis für die Nutzenableitung heranzuziehen.</p> <p>Im Rahmen der Sicherheitsanalyse wurden zwei weitere unerwünschte Ereignisse (<u>Erkrankungen des Blutstoffwechsels und lymphatischen Systems nach SOC sowie Hitzegefühl nach PT</u>) in die Sicherheitsanalyse aufgenommen.</p> <p>Tabelle 1 fasst den abgeleiteten Zusatznutzen für Ixekizumab gegenüber Fumarsäureestern und Methotrexat nach Endpunkt in der ITT Population zusammen.</p> <p>Tabelle 1 Ableitung und Ausmaß des Zusatznutzens: Ixekizumab vs. Fumarsäureester und Ixekizumab vs. Methotrexat (ITT Population)</p>	

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
-----------------	--	---

Zweckmäßige Vergleichstherapie	Ixekizumab vs. Fumarsäureester	Ixekizumab vs. Methotrexat
Endpunkt		
Gesamtmortalität	Bis zur Dossiereinreichung verstarb kein Patient.	
PASI 75	+++ ^a	+ ^a
PASI 90	+++ ^a	+++ ^a
PASI 100	+++ ^a	+++ ^a
Veränderung des Anteils der betroffenen Körperoberfläche (BSA) von Baseline bis Woche 24	*b	/b
Reduktion des NRS Scores für Juckreiz um ≥ 4 Punkte in Woche 24 ^c	+++ ^a	/a
Kein Juckreiz in Woche 24 (NRS Score = 0) ^c	+++ ^a	++ ^a
Veränderung des VAS Scores für Hautschmerzen von Baseline bis Woche 24	*b	/b
Erreichen einer Erscheinungsfreiheit von Gesicht und Hals in Woche 24 ^c	+++ ^a	/a
Erscheinungsfreiheit von Gesicht und Hals in Woche 24 ^c	+++ ^a	/a
Erreichen einer Erscheinungsfreiheit im Genitalbereich in Woche 24 ^c	+ ^a	/a
Erscheinungsfreiheit im Genitalbereich in Woche 24 ^c	+++ ^a	/a
Veränderung des NAPP-CLIN Scores für psoriatische Nagelbeteiligung von Baseline bis Woche 24 ^d	*b	/b
NAPP-PBI Score für das Erreichen eines patientenrelevanten Therapienutzens bezogen auf die psoriatische Nagelbeteiligung in Woche 24 ^d	*b	*b
Erreichen eines patientenrelevanten minimalen Therapienutzens (PBI Gesamtscore ≥ 1) in Woche 24	++ ^a	/a
Veränderung des EQ-5D VAS Scores von Baseline bis Woche 24	*b	/b
Verbesserung im SF-36 PCS ($\geq 2,5$) in Woche 24	+++ ^a	/a
Verbesserung im SF-36 MCS ($\geq 3,0$) in Woche 24	+++ ^a	/a
Erreichen nicht oder kaum beeinträchtigter krankheits-spezifischer gesundheitsbezogener Lebensqualität (DLQI 0 oder 1) in Woche 24	+++ ^a	++ ^a
Veränderung des NAPP-QoL Global Scores für krankheits-spezifische gesundheitsbezogene Lebensqualität bezogen auf die psoriatische Nagelbeteiligung von Baseline bis Woche 24 ^d	*b	/b
Unerwünschte Ereignisse	/a	/a
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	/a	/a

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 12	<p>Bewertung der zulassungsgemäßen Anwendung von Methotrexat im MTX-Arm</p> <p><i>Die vorliegende Nutzenbewertung verweist darauf, dass Methotrexat nur für Patienten mit schwersten Formen der Plaque-Psoriasis zugelassen ist. Sie führt weiter aus, dass „[...] aus den vom pU vorgelegten Daten nicht hervor[geht], das Methotrexat für alle diese Patienten [Anmerkung: im MTX-Arm] eine im Sinne der Zulassung angemessene Behandlung ist [...]“.</i></p> <p>Stellungnahme Lilly: Methotrexat wurde vom G-BA als ZVT unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus in Verbindung mit dem klinischen Verlauf bestimmt [13]. Entsprechend wurde Methotrexat im Rahmen der RHBZ Studie konform zum Zulassungstext in Verbindung mit dem klinischen Verlauf eingesetzt; für ausführliche Informationen, siehe Modul 4A, Tabelle 4-9.</p> <p>Für die Definition einer schweren Psoriasis existieren laut S3-Leitlinie keine allgemeingültigen Kriterien [4]. Auch lag zum Zeitpunkt der Zulassung von Methotrexat für die Psoriasis im Jahr 1991 keine Leitlinie vor, die eine derartige Definition hätte vorgeben können [14]. Die deutsche Leitlinie sowie Dermatologen im heutigen Versorgungsalltag unterscheiden bei der Wahl der Therapie nicht zwischen mittelschwerer und schwerer Psoriasis [15]. Sie empfehlen bzw. praktizieren einen Einsatz von Methotrexat für die in dieser Studie vertretene Patientenpopulation mit einer mittel-</p>	<p>Basis der Nutzenbewertung ist unter Berücksichtigung des erstellten Addendums die Photochemotherapie-naive Teilpopulation der Studie RHBZ (ca. 80 % der eingeschlossenen Patienten). Diese Teilpopulation umfasst insgesamt 131 Patienten, die mit Ixekizumab (n=40) oder Fumarsäureester (n=43) bzw. Methotrexat (n=48) über eine randomisierte Studienphase von 24 Wochen behandelt wurden.</p> <p>In der vorliegenden Nutzenbewertung werden die Auswertungen der Photochemotherapie-naiven Teilpopulation für den Ixekizumab- sowie Fumarsäureester-Arm der Studie abgebildet. Der pharmazeutische Unternehmer hat keine Ausführungen zur Abgrenzung des Schweregrades der Plaque-Psoriasis innerhalb der Studienpopulation vorgelegt, so dass der Methotrexat-Arm der Studie aufgrund des mindestens teilweise nicht zulassungskonformen Einsatzes von Methotrexat (zugelassen zur Behandlung schwerster Formen der Plaque-Psoriasis, die mit einer konventionellen Therapie nicht ausreichend behandelbar sind) nicht berücksichtigt wird.</p>

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>schweren bis schweren Psoriasis [3], [2].</p> <p>Darüber hinaus können in die Einschätzung des Schweregrads und damit in die Therapieentscheidung weitere Faktoren wie die Lebensqualität, die Lokalisation der Erkrankung (sichtbarer Bereich, Genitalbereich), besondere Symptome (Juckreiz), Ansprechen auf Therapien oder Krankheitslast eingehen [3], [4]. Hierbei ist zu beachten, dass in der RHBZ Studie zu Baseline insgesamt 63,58% der Patienten psoriatische Läsionen im Gesicht/Hals-Bereich hatten, 41,98% im Genitalbereich und 56,17% an den Nägeln. Unter klinisch relevantem Juckreiz litten 85,80% der Patienten [16].</p> <p>Zum Zeitpunkt der Zulassung von Methotrexat für die Psoriasis-Therapie im Jahr 1991 war das unzureichende Ansprechen auf die in manchen Zulassungstexten genannten „herkömmlichen Therapiemöglichkeiten“ auf topische Arzneimittel beschränkt [14]. Für den Einsatz von Methotrexat in der Psoriasis kommen daher im heutigen Sprachgebrauch nur solche Patienten in Frage, die für eine systemische Therapie geeignet sind [15], [17], [18].</p> <p>Damit entspricht nach Auffassung von Lilly der Einsatz von Methotrexat in der Patientenpopulation der RHBZ Studie der Zulassung von Methotrexat sowie dem leitliniengerechten Einsatz für Methotrexat in der Versorgungsrealität.</p> <p>Diese Einschätzung wird gestützt durch eine erst kürzlich erschienene Publikation führender Dermatologen, die konstatiert, dass die</p>	

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Zulassungstexte bei der Indikationsstellung um die Empfehlungen der Leitlinie zu ergänzen sind. Die deutsche S3-Leitlinie empfiehlt Methotrexat zur Therapie der mittelschweren bis schweren Psoriasis [4].	
Modul 4A und 4B übergreifende Aspekte		
S. 29, Tab15	<p>Einordnung des Leitsymptoms der Psoriasis als schwerwiegendes Symptom</p> <p><i>Hauptcharakteristikum der Psoriasis sind die sogenannten erythematosquamösen Plaques, deren Beurteilung bei der Bestimmung des PASI Scores zur Ermittlung der Schwere der Erkrankung eine wesentliche Rolle spielen. Im IQWiG-Bericht wird dieses Leitsymptom der Psoriasis in die Zielgrößenkategorie „nicht schwerwiegende (bzw. nicht schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) eingeordnet.</i></p> <p>Stellungnahme Lilly: Die Bestimmung des Schweregrads der Psoriasis erfolgt primär über den PASI, der das Ausmaß und die Schwere der Psoriasis-Plaques charakterisiert. Darüber hinaus, können Hautsymptome an besonders stigmatisierenden, exponierten Stellen zu einer besonders hohen Schweregrad-Festlegung führen. Eine Einordnung der Hautsymptomatik als nicht schwerwie-</p>	<p>Die allgemeinen Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen. Diese haben keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</p> <p>In der Gesamtschau werden die positiven Effekte von Ixekizumab auf alle untersuchten Morbiditäts-Endpunkte und auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie als bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens bewertet und das Ausmaß des Zusatznutzens als beträchtlich eingestuft.</p>

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>gendes Symptom steht nicht im Einklang mit der gegenwärtigen Auffassung der Krankheitsschwere der Psoriasis, die sowohl auf nationaler als auch internationaler Ebene wie folgt zusammengefasst werden kann:</p> <p>Die Bedeutung der schmerzhaften, juckenden und gut sichtbaren dermatologischen Symptome für Psoriasis-Patienten wird anhand einer Analyse ihrer Erwartungen an eine Therapie veranschaulicht. Die am häufigsten genannten Wünsche waren eine schnelle Verbesserung der Haut (94,2% der Antworten) und eine Abheilung aller Hautläsionen (93,3% der Antworten) [19]. Auch die in Modul 3 beschriebenen Ergebnisse der Patientenpräferenzstudie von Lilly zeigen, dass Patienten bei der Beurteilung einer Behandlung sowohl der Wirksamkeit auf das Hautbild wie auch der Minderung eines Juckreizes den größten Nutzen zuschreiben [20].</p> <p>Besonders Manifestationen der Psoriasis in sichtbaren Körperregionen (beispielsweise den Nägeln, dem Gesicht und der Kopfhaut, aber auch Manifestationen im Genitalbereich) stellen eine große Belastung für die Betroffenen dar; sie können ihrerseits zu einer beträchtlichen Beeinträchtigung der Lebensqualität führen [21].</p>	

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	 <p>Die Ausschnitte von Patientenbildern mit Befall des Gesichts, des Nackens, des Rückens und der Knie (von rechts nach links, oben nach unten; Quelle: DermNet 2016) verbildlichen die Schwere der Hautsymptomatik.</p>	

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Hinzu kommt, dass die genannten Körperregionen in der Therapie der Psoriasis als schwer behandelbar gelten [22].</p> <p>Dementsprechend ist in der nationalen AWMF-Leitlinie [3] die <u>Psoriasis vulgaris</u> („Plaque-Typ Psoriasis“) als eine „[...] <u>schwere Erkrankung im Sinne des SGB V</u> [definiert]“.</p> <p>Auch in der aktuellen <u>WHO-Resolution</u> wird die Psoriasis als <u>„schmerzhafte, entstellende und behindernde Erkrankung“</u> („painful, disfiguring, and disabling disease“) in die Gruppe der <u>schwerwiegenden nicht-ansteckenden Erkrankungen</u> („serious non-communicable diseases“) neben beispielsweise Krebs und Diabetes eingeordnet [23].</p> <p>Bezüglich weiterer Details sei auf Modul 3 verwiesen [24], welches in größerer Ausführlichkeit die Schwere der Psoriasis-Erkrankung beschreibt.</p> <p>Zusammenfassend lässt sich im Einklang mit der deutschen AWMF-Leitlinie und dem WHO-Report aus dem Jahr 2016 schlussfolgern, dass die Psoriasis eine schwere Erkrankung ist. Die dermatologischen Symptome als Leitsymptome der Psoriasis, operationalisiert u.a. durch den PASI, sind damit als schwerwiegende Symptome (Anzeichen) zu klassifizieren. Eine langfristige Freiheit von diesen schwerwiegenden dermatologischen Symptomen stellt nach Auffassung von Lilly einen erheblichen Zusatznutzen für die be-</p>	

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	troffenen Patienten dar.	
S. 42	<p>Nichtberücksichtigung von PASI 75 und PASI 90</p> <p><i>Im IQWiG-Bericht wurden die Daten zu den Endpunkten PASI 75 und PASI 90 in der Nutzenbewertung nur ergänzend dargestellt und nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen (wobei das IQWiG anmerkt, dass die Betrachtung der Endpunkte PASI 75 und PASI 90 das Ergebnis der Nutzenbewertung nicht ändern würde).</i></p> <p><i>Die Nichtberücksichtigung des PASI 75 und des PASI 90 begründet das IQWiG mit der Unsicherheit der Interpretierbarkeit dieser Endpunkte im Hinblick auf die Bedeutung dieser Symptomverringereungen für die Patienten bzw. im Hinblick auf die tatsächliche Belastung für die Patienten durch die verbleibenden Symptome.</i></p> <p>Stellungnahme Lilly: Die Nichtbetrachtung des PASI 75 bzw. PASI 90 wird der Bedeutung, die diese Endpunkte nach Einschätzung der wissenschaftlichen Gemeinschaft haben, nicht gerecht.</p> <p>Generell ist der PASI (insbesondere der PASI 75) in klinischen Studien der am häufigsten verwendete primäre Endpunkt [25]. Er gilt</p>	<p>Für die vorliegende Nutzenbewertung wurden zwei Operationalisierungen des PASI herangezogen. Zum einen die Zeit bis zum Erreichen des PASI 75, 90 oder 100 und zum anderen der Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des PASI-Scores vom Studienbeginn zu Woche 24 um jeweils 100 % (PASI 100), 90 % (PASI 90) und 75 % (PASI 75).</p> <p>Eine PASI 75- bzw. PASI 90-Response wird als patientenrelevant gewertet und für die Nutzenbewertung berücksichtigt.</p>

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>nach wie vor als Goldstandard, da er sowohl die Ausprägung der Symptome Erythem, Infiltration und Schuppung als auch das Ausmaß der von diesen Symptomen betroffenen Körperoberfläche für die Regionen Kopf, Arme, Rumpf und Beine berücksichtigt [26]. Die weitverbreitete Verwendung des PASI ermöglicht unter anderem auch den Vergleich der Ergebnisse diverser klinischer Studien in diesem Anwendungsgebiet [27].</p> <p>Eine Verbesserung des PASI gegenüber Baseline um 75% oder mehr (PASI 75 Ansprechen) wird weithin als nützliches und realistisches klinisches Ergebnis akzeptiert [25], [28]. Die im PASI 75 reflektierte deutliche Symptomverbesserung geht in der Regel auch mit einer relevanten Verbesserung der Lebensqualität einher [28].</p> <p>Der G-BA hat dieser Bedeutung bereits im vorherigen Verfahren zu Secukinumab Rechnung getragen und in den Tragenden Gründen zum Beschluss zu Secukinumab im Vergleich zu Ustekinumab „eine Verbesserung des PASI 75 und PASI 90 per se als patientenrelevant“ gewertet [29].</p> <p>Diese Entscheidung steht im Einklang mit den Empfehlungen der verschiedenen Leitlinien der Fachgesellschaften und der EMA (European Medicines Agency). In diesen Leitlinien werden ab einem Erreichen eines PASI 75 (und damit auch eines PASI 90) Effekte als klinisch relevante Ergebnisse eingestuft:</p> <ul style="list-style-type: none">- Laut deutscher S-3 Leitlinie ist ein PASI 75 Ansprechen das	

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>aktuelle Therapieziel für alle Patienten [4].</p> <ul style="list-style-type: none"> - Laut EMA können in klinischen Studien, die Patienten mit schwerer Psoriasis einschließen, diejenigen Studienteilnehmer als Responder eingestuft werden, die ein PASI 75 Ansprechen erzielen [30]. - Auch in der deutschen [28] und internationalen Literatur [31] ist das PASI 75 Ansprechen als Therapieziel in klinischen Studien anerkannt. Augustin et al. beschreiben den Nutzen einer Therapie im Sinne der Wirtschaftlichkeit als das Erreichen von PASI 75 oder 90, ferner einen DLQI von 0 oder 1 [2]. <p>Natürlich sollte, wie im Absatz zur Einordnung des Leitsymptoms der Psoriasis als schwerwiegendes Symptom beschrieben, eine möglichst erscheinungsfreie Haut das Ziel der Behandlung einer mittelschweren bis schweren Psoriasis sein – auch dies ist in der deutschen Leitlinie verankert. Dies steht dem patientenrelevanten Nutzen einer Verbesserung der Hautsymptomatik um mindestens 75% und 90% jedoch nicht entgegen.</p>	
S. 44	<p>Auswertung der Endpunkte zur Reduktion des Juckreizes und zur Erscheinungsfreiheit des Gesichts-, Hals-, bzw. Genitalbereichs</p> <p><i>In der Nutzenbewertung des IQWiG werden die Analysen zu diesen Endpunkten nicht berücksichtigt. Dies wird mit dem Verweis auf den</i></p>	<p>Patientenrelevante Endpunkte sind Mortalität, Morbidität und Lebensqualität sowie die Verringerung von Nebenwirkungen. (vgl. § 2 Abs. 3 i.V.m. §5 Abs. 5 Satz 1 der AM-NutzenV).</p> <p>Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Ixekizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichsthe-</p>

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>Ausschluss solcher Patienten aus der Analyse begründet, die das jeweilige Merkmal zu Baseline nicht aufweisen, mit der Schlussfolgerung, dass die Patientenpopulation nicht vollständig abgebildet ist.</i></p> <p>Stellungnahme Lilly: Die genannten Endpunkte wurden im Dossier von Lilly für solche Patienten ausgewertet, welche zu Baseline eine Psoriasis in den entsprechenden Regionen bzw. das Symptom Juckreiz in einer Mindestschwere aufwiesen, da nur für diese Patienten ein Therapie-Ansprechen im Sinne einer Verbesserung der Anzeichen und Symptome zu erzielen und damit zu erheben ist. Für diese Auswertung verweist Lilly weiterhin auf das ursprüngliche Dossier, um den Behandlungserfolg bzgl. dieser Symptome darzustellen.</p> <p>Dennoch führte Lilly für die vorliegende Stellungnahme Analysen sowohl für die IXORA-S Studie als auch für die RHBZ Studie durch, die für die Endpunkte Erscheinungsfreiheit des Gesichts-, Hals-, bzw. Genitalbereichs und zur Reduktion des Juckreizes alle Patienten der jeweiligen ITT Population berücksichtigt.</p> <p>Für den Endpunkt Verbesserung des Juckreizes um ≥ 4 auf der Juckreiz NRS ist die Darstellung der Responder-Analyse in der ITT Population zwar möglich, aber schwer interpretierbar, weil es sich um eine kontinuierliche Variable handelt. Daher stellt Lilly zusätzlich den binären Endpunkt Patienten ohne Juckreiz (Itch NRS Score = 0) in Woche 24 dar. Dies entspricht dem Vorgehen bei den</p>	<p>rapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung getroffen.</p> <p>Die Morbidität wird in der vorliegenden Bewertung anhand von Remission (PASI 100), Response (PASI 75 bzw. PASI 90), krankheitsspezifischer Symptome (Erscheinungsfreiheit Gesicht/Hals, Genitalbereich sowie Nägel, Juckreiz, Hautschmerz) sowie des Gesundheitszustands dargestellt. [...]</p> <p>Zu RHBZ:</p> <p><i>Symptomatik Erscheinungsfreiheit Gesicht/Hals</i></p> <p>Das Vorliegen einer Plaque-Psoriasis im Gesicht- und Halsbereich wurde im Zuge der Erhebung der Body Surface Area (BSA) durch den Prüfarzt erhoben. Die Erfassung der Beteiligung wird als patientenrelevant eingeschätzt. Eine Erscheinungsfreiheit im Gesicht/Hals erreichten 68 % der Patienten im Ixekizumab-Arm gegenüber 21 % im Fumarsäureester-Arm. Es zeigt sich in der Time-to-Event-Auswertung für diesen Endpunkt ein statistisch signifikanter Vorteil von Ixekizumab gegenüber Fumarsäureester (HR 3,00 [95 %-KI</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Endpunkten für Abwesenheit von Symptomen im Gesicht/Hals bzw. im Genitalbereich.</p> <p>Es wurden in die neue Analyse der Endpunkte Reduktion des Juckreizes und Erscheinungsfreiheit des Gesichts-, Hals-, bzw. Genitalbereichs also <i>alle</i> Patienten der ITT Population eingeschlossen, auch wenn sie die zu erhebenden Symptome zu Studienbeginn nicht aufwiesen. Es wurden prinzipiell zwei neue Analysemethoden verwendet:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bestimmung des Anteils von Patienten mit Erreichen eines Ereignisses in Woche 24 in der ITT Population (<u>Responderanalyse</u>) • Bestimmung des Anteils von Patienten in der ITT Population, der in Woche 24 ein Ereignis hat, unabhängig vom Ausgangswert (<u>Statusanalyse</u>). <p>Die <u>Responder-Analysen</u> in der ITT Population sind mit Vorsicht zu interpretieren, da Patienten, welche die entsprechenden Symptome nicht oder nicht mit bestimmtem Schweregrad zu Studienbeginn aufweisen, kein Ansprechen haben können; diese werden als Non-Responder imputiert. Weil per Definition nicht alle Patienten ein Ansprechen aufweisen können, sind nur Ansprech-Raten von zum Teil deutlich unter 100% zu erreichen. Patienten mit fehlenden Werten wurden ebenfalls als Non-Responder imputiert.</p> <p>Die <u>Statusanalysen</u> in Woche 24 (also Abwesenheit von Sympto-</p>	<p>1,41; 6,38]; p-Wert = 0,004).</p> <p><i>Symptomatik Erscheinungsfreiheit Genitalbereich</i></p> <p>Das Vorliegen einer Plaque-Psoriasis im Genitalbereich wurde im Zuge der Erhebung der Body Surface Area (BSA) durch den Prüfarzt erhoben und der Endpunkt wird als patientenrelevant eingeschätzt. Es zeigt sich für diesen Endpunkt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.</p> <p><i>Symptomatik Juckreiz - gemessen über eine Numeric Rating Scale (NRS)</i></p> <p>Die Juckreiz NRS ist ein Selbsteinschätzungsinstrument zur Ermittlung des Juckreizes, erfasst mittels einer numerischen Skala von 0 (kein Juckreiz) bis 10 (schlimmster vorstellbarer Juckreiz). Juckreiz wird als patientenrelevantes Symptom eingeschätzt. Für den Anteil der Patienten, die bis Woche 24 eine Reduktion des Juckreizes um ≥ 4 Punkte erreicht haben, ergibt sich für Ixekizumab im Vergleich zu Fumarsäureester ein Vorteil (78 % im Ixekizumab-Arm vs. 47 % im Fumarsäureester-Arm). Auch die Auswertung des Endpunktes als Zeit bis zum Erreichen einer Reduktion des Juckreizes um ≥ 4 Punkte zeigt einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Ixekizumab (28 Tage im Ixekizumab-Arm vs. 92 Tage im</p>

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>men in Gesichts und Halsbereich, im Genitalbereich, und kein Juckreiz [Juckreiz NRS Score =0]) sind unabhängig vom Baseline-Wert und können somit auch Verschlechterungen abbilden. In diesem Hinblick sind die Statusanalysen in der ITT Population besser zu interpretieren als die Responder-Analysen. Bei der Statusanalyse kann allerdings nicht von einem Ansprechen auf die Medikation gesprochen werden, da die Patienten schon vor Therapiebeginn eventuell nicht das entsprechende Symptom aufwiesen. Patienten ohne Werte wurden mit dem schlechtesten möglichen Wert (Worst Case) imputiert.</p> <p>Für die RHBZ Studie sind diese zusätzlichen Auswertungen inkl. Subgruppenanalyse im Supplement dargestellt und interpretiert [8]. Für die IXORA-S-Studie sind die Hauptanalysen ebenfalls im Supplement zu finden. Da die Ergebnisse dieser Analysen keine Auswirkung auf die Nutzenableitung hatten, sind Details zu den Subgruppenanalysen für die IXORA-S Studie im folgenden Dokument hinterlegt: [32].</p>	<p>Fumarsäureester-Arm; HR 1,96 [95 %-KI 1,11; 3,47]; p-Wert = 0,020).</p> <p>Zur Studie IXORAS:</p> <p><i>Symptomatik Erscheinungsfreiheit Gesicht/Hals bzw. Genitalbereich</i></p> <p>Es wurden Auswertungen zum Anteil der Patienten mit Erscheinungsfreiheit in den jeweiligen Körperregionen zu Woche 24 vorgelegt und auf Basis des vorgelegten Dossiers ergänzend dargestellt. Die Erscheinungsfreiheit in diesen Körperregionen wird als patientenrelevant betrachtet. Es gingen nur diejenigen Patienten in die Auswertung ein, die zu Baseline eine Psoriasis in den jeweiligen Regionen aufwiesen. Es zeigen sich für diesen Endpunkt weder für Gesicht/Hals, noch für den Genitalbereich statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.</p> <p><i>Symptomatik Juckreiz - gemessen über eine Numeric Rating Scale (NRS)</i></p> <p>Juckreiz wird als patientenrelevantes Symptom eingeschätzt. Bei Betrachtung der mittleren Veränderung des Juckreizes (NRS-Score) von Baseline zu Woche 24 ergibt sich kein statistisch signifikanter Unterschied für Ixekizumab im Vergleich zu Ustekinumab für</p>

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		diesen Endpunkt.
S. 45	<p>Auswertung der Endpunkte zur Nagelpsoriasis</p> <p><i>Wie für die zuvor beschriebenen Endpunkte wird auch für die Endpunkte zur Nagelpsoriasis im IQWiG-Bericht darauf hingewiesen, anstelle der Patienten mit Nagelpsoriasis zu Baseline alle Patienten in der ITT Population für die Auswertung zu berücksichtigen.</i></p> <p>Stellungnahme Lilly: Die Schwere der Nagelpsoriasis wurde in beiden Studien RHBZ und IXORA-S nur bei solchen Patienten mittels NAPPA bzw. NAPSI erhoben, die zu Beginn der Studie diesbezüglich betroffen waren; somit ist eine Auswertung in der ITT Population nicht möglich.</p> <p>Ein Auftreten einer Nagelpsoriasis nach dem Behandlungsstart war gemäß Studienprotokoll allerdings als unerwünschtes Ereignis (UE) zu dokumentieren. Solche UE sind jedoch bei Patienten ohne Symptome zu Baseline in beiden Studien nicht aufgetreten. Damit kann ein neues Auftreten von Nagelpsoriasis bei Patienten im Studienverlauf ausgeschlossen werden.</p> <p>Somit lässt sich ein Behandlungsunterschied in Bezug auf die Nagelpsoriasis vollständig in den an Baseline betroffenen Patienten (Nail Ps Population) darstellen, so wie es im vorliegenden Nutzen-dossier umgesetzt wurde. Die bereits vorliegende Analyse der Nail Ps Population beider Studien ist damit aus Sicht von Lilly für die</p>	<p>Eine Nagelbeteiligung der Plaque-Psoriasis wird als patientenrelevant erachtet.</p> <p>Zur Studie RHBZ:</p> <p>Für den Endpunkt Nagelbeteiligung erhoben mit dem Nail Assessment in Psoriasis and Psoriatic Arthritis – Clinical Assessment of Severity (NAPPA-CLIN) legte der Unternehmer keine verwertbaren Daten vor.</p> <p>Zur Studie IXORAS:</p> <p>Der NAPSI ist ein validiertes Instrument zur Bewertung einer Nagel-Psoriasis durch den Prüfarzt. Dabei werden die Läsionen des Nagels und des Nagelbetts eines jeden Nagels getrennt erfasst. Jeder Nagel kann maximal 8 Punkte zur Gesamtpunktzahl (0 bis 4 Punkte jeweils für die Bewertung der Nagelmatrix sowie des Nagelbetts) beitragen. Bei der Bewertung aller Fingernägel ergibt sich so ein Gesamtscore zwischen 0 und 80 oder ein Gesamtscore zwischen 0 und 160 unter zusätzlicher Einbeziehung aller Fußnägel. Je höher der Score ist, desto stärker ist der Befall der Nägel. Für die vorliegende Nutzenbewertung wurden zwei Operationalisierungen des</p>

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Nutzenableitung geeignet.	<p>NAPSI herangezogen. Zum einen die mittlere Veränderung des Gesamtscores des NAPSI von Baseline zu Behandlungswoche 24 sowie der Anteil an Patienten, die zu Woche 24 eine Verbesserung des NAPSI-Scores um 100 % zeigten.</p> <p>Eine Reduktion im NAPSI um 100 % (NAPSI 100), welche einen kompletten Rückgang der Nagel-Psoriasis beschreibt, wird als patientenrelevant erachtet. Es zeigt sich für den NAPSI 100 bei Patienten, bei denen zu Studienbeginn ein Nagelbefall vorlag, ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Ixekizumab gegenüber Ustekinumab (51 % im Ixekizumab-Arm vs. 25 % im Ustekinumab-Arm: RR 2,28 [95 %-KI 1,27; 3,29]; p-Wert = 0,021).</p>
S. 46	<p>Auswertung des SF-36 in der Responder-Analyse</p> <p><i>In der Nutzenbewertung des IQWiG werden die im Dossier vorgelegten Responder-Analysen zu den Summenscores nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen, da die Auswahl der validierten MID (PCS \geq 2,5; MCS \geq 3) nicht hinreichend begründet sei. Darüber hinaus seien gemäß IQWiG die Auswertungen für die mittleren Veränderungen a priori geplant gewesen, die Responsekriterien für die Responderanalysen hingegen nicht.</i></p> <p>Stellungnahme Lilly: Für die Nutzenbewertung der generischen gesundheitsbezogenen Lebensqualität zieht Lilly eine Responder-</p>	<p>Die Herleitung der vom pharmazeutischen Hersteller verwendeten Größenordnung der MIDs für die Responderauswertungen zum SF-36 (MCS und PCS) wurden vom pharmazeutischen Unternehmer nicht hinreichend begründet und werden als zu niedrig eingeschätzt. Im Allgemeinen kann eine Relevanzschwelle von \geq 5 als eine Annäherung an eine geeignete MID für die Summenskalen des SF-36 angesehen werden. Die gewählte MID sollte ergänzend mit Auswertungen zu Mittelwertsdifferenzen (hier 0,5 Standardabweichung) oder mit ankerbasierten Verfahren in der untersuchten Indi-</p>

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Analyse heran, operationalisiert als Verbesserung des SF-36 Scores im PCS um $\geq 2,5$ bzw. im MCS um $\geq 3,0$ in Woche 24. Die entsprechenden MID wurden aus einer Publikation von Ware [33] abgeleitet. Es sei an dieser Stelle darauf hingewiesen, dass diese Responsekriterien im statistischen Analyseplan präspezifiziert und damit a priori geplant waren.</p> <p>Weiterhin begründet Lilly die Auswahl der validierten MID für den MCS und PCS wie folgt:</p> <p>In der vorliegenden Publikation von Ware et al. werden mehrere MID dargestellt, die sich in den Verfahren ihrer Herleitung unterscheiden. Die von Lilly für die präspezifizierte Endpunkterhebung in den vorliegenden Studien gewählten MID für den SF-36 basieren auf dem Anker-Ansatz. Dieser Ansatz gewährleistet am besten, dass eine Veränderung als bedeutsam interpretiert werden kann (z.B. als signifikante Reduktion des Mortalitätsrisikos), weil er die Veränderung in Bezug auf einen Faktor darstellt, der außerhalb des Fragebogens liegt. Dies steht im Gegensatz zu Verfahren, die relevante Unterschiede z.B. anhand der Präzision oder der Variabilität des ursprünglichen Fragebogens ableiten.</p> <p>Für die MID des PCS Scores wird in der Publikation von Ware <i>et al.</i> (2007) basierend auf einer Health Outcomes Survey Studie mit 519.035 Teilnehmern über 14 Krankheitsbereiche (von Depression über Krebs zu Herzkrankheiten) eine Veränderung des T-Scores um 3 Punkte mit einer Verbesserung allgemeiner Gesundheitsrisi-</p>	<p>kation überprüft werden. Im vorliegenden Dossier lagen die dafür erforderlichen stetigen Daten zur Verifizierung der Relevanzschwellen für den SF-36 nicht vor; die gewählten MIDs lagen deutlich unter dem Wert von 5. Insgesamt kann dieser Endpunkt nicht berücksichtigt werden.</p>

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>ken (wie z.B. dem 1-Jahres Mortalitätsrisiko oder dem Risiko einer Hospitalisierung) assoziiert. Die Berücksichtigung anderer Risiken, wie z.B. die von HIV oder Ulcera, führt dort zu einer Absenkung auf 2 Punkte, als Schwellwert für den PCS. Dieser wird als abschließender Vorschlag in der Publikation angegeben.</p> <p>Um einen Mittelweg zwischen der Betonung schwerwiegender und weniger schwerwiegender Outcomes zu gehen, wurde der MID-Punkt von 2,5 (zwischen den diskutierten Schwellenwerten 2,0 und 3,0) gewählt. Dieser wird durch weitere Publikationen unterstützt [34].</p>	
	<p>Auswahl unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse</p> <p><i>Im IQWiG-Bericht wird festgehalten, dass die Auswahl der untersuchten unerwünschten Ereignisse durch das IQWiG von dem Vorgehen von Lilly abweicht. Weiter führt der IQWiG-Bericht aus, dass die Auswahl der Nebenwirkungen durch das IQWiG zum einen anhand der in der IXORAS-Studie aufgetretenen Ereignisse auf Basis der Häufigkeit und der Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen sowie unter Berücksichtigung der Patientenrelevanz erfolgte. Zum anderen konnten auch spezifische UE ausgewählt werden, sofern diese für das Krankheitsbild oder die in der Studie eingesetzten Wirkstoffe von besonderer Bedeutung sind. Auf der Basis dieser Methodik wählte das IQWiG die SOC (System Organ Classes) Infektionen und parasitäre Erkrankungen sowie allgemeine Erkranken-</i></p>	<p>Die allgemeinen Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen. Diese haben keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</p>

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>kungen und Beschwerden am Verabreichungsort.</i></p> <p>Stellungnahme Lilly: Nach Auffassung von Lilly ergeben sich in der Strategie zur Auswahl der unerwünschten Ereignisse keine Diskrepanzen zum Vorgehen des IQWiG. Auch Lilly hat, der Niederschrift des G-BA zur Frühberatung folgend, die unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse (AESI) im Dossier umfänglich dargestellt. Bei den AESI handelt es sich hierbei um Ereignisse von grundsätzlicher Relevanz für das Arzneimittel (z.B. hepatische Ereignisse), Ergebnisse zur Sicherheit aus dem Phase 1/Phase 2-Studienprogramm zu Ixekizumab, potenzielle, mit der Anwendung von Biologika assoziierte Risiken (entsprechend Fachinformationen und publizierter Literatur) sowie in der Population der Psoriasis-Patienten prävalente Komorbidität und Risikofaktoren (z. B. schwere kardiale Ereignisse oder chronisch entzündliche Darmerkrankungen). Für die RHBZ Studie wurden zusätzlich potenzielle mit der Anwendung von Fumarsäureestern und Methotrexat assoziierte Risiken (entsprechend Fachinformationen und publizierter Literatur) aufgenommen.</p> <p>Die vom IQWiG gewählten allgemeinen Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort und Infektionen sowie parasitäre Erkrankungen nach SOC sind durch die von Lilly gewählten Reaktionen an der Injektionsstelle und Infektionen nach AESI abgedeckt.</p>	

Modul 4B – Teilanwendungsgebiet B (erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die auf andere

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
systemische Therapien einschließlich Ciclosporin, Methotrexat oder PUVA (Psoralen und Ultraviolett A Licht) nur unzureichend angesprochen haben, oder bei denen eine Kontraindikation oder Unverträglichkeit gegenüber solchen Therapien vorliegt)		
S. 41	<p>Frage nach der Übertragbarkeit der IXORA-S Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext</p> <p><i>Die Angaben des pU im Dossier ermöglichen keine Einschätzung, ob die Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind.</i></p> <p>Lilly legt in Modul 4B ausführlich die Gründe dar, die eine Übertragbarkeit der IXORA-S Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext stützen. Diese sind zusammengefasst wie folgt:</p> <p>Die Diagnose- und Behandlungsempfehlungen der deutschen Leitlinie wurden beim Design der IXORA-S Studie implementiert [3], [4]; Ixekizumab und die ZVT Ustekinumab wurden zulassungsgemäß verabreicht.</p> <p>Der Anteil kaukasischer Patienten in der IXORA-S Studie betrug über 90%; insgesamt stammten ca. 20% der Patienten aus Deutschland [35].</p> <p>Ein Vergleich der Charakteristika der Patienten in der IXORA-S Studie mit den Charakteristika der Psoriasis-Patienten aus Deutschland in der PsoHealth3 Studie und im Psoriasis Register PsoBest ergab ein ähnliches Patientenprofil bezüglich Alters-, Ge-</p>	<p>Aus dem Einwand und den Ausführungen ergibt sich für die die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V keine Änderung.</p>

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>schlechter- und BMI-Verteilung sowie bezüglich der Dauer der Psoriasis Erkrankung [35].</p> <p>Damit sind die Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.</p>	
S. 37	<p>Berechnung logistische Regression</p> <p><i>Der IQWiG-Bericht führt aus, dass „[...] nach einem in Modul 5 enthaltenen Ausschnitt des SAS-Codes bezüglich logistischer Regression vom pU – über die ursprünglich in der logistischen Regression berechneten Schätzungen von RR, Konfidenzintervall und p-Wert hinaus – ein zusätzlicher p-Wert mit einer Adjustierung berechnet [wird]. Es ist unklar, welcher dieser beiden p-Werte in den Berechnungsausgaben in Modul 5, und damit auch in Modul 4 B, dargestellt ist.“</i></p> <p>Stellungnahme Lilly: Der im SAP in Appendix 8 angegebene SAS-Code illustriert die Implementierung der Logistischen Regression sowie die Verwendung der Delta-Methode um p-Werte, Konfidenzintervalle und Schätzer für das Relative Risiko, die Odds Ratio und die Risikodifferenz aus einem einzigen Modell zu berechnen. Dies wird durch die PROC NLMIXED Prozedur erreicht. Die dort berechneten p-Werte für das Relative Risiko, die Odds Ratio und die Risikodifferenz werden im Modul 4 dargestellt und zur Nut-</p>	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen. Diese haben keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>zenableitung verwendet.</p> <p>Zusätzlich berechnet der dargestellte SAS-Code Type III p-Werte für die Effekte (Koeffizienten/Modellparameter) mit Hilfe der PROC GLIMMIX Prozedur. Die dort berechneten Interaktions-p-Werte aus der PROC GLIMMIX Prozedur sind ebenfalls auf Effektebene und wurden in Modul 4 zur Bewertung einer Effektmodifikation verwendet.</p> <p>Alle weiteren Statistiken (wie z.B. der Log-Likelihood oder der AIC) dienen der besseren Beschreibung sowie dem besseren Verständnis des jeweiligen Logistischen Regressions- oder GMMRM-Modells. Diese sind vollständig in Modul 5 angegeben, aber aufgrund mangelnder Relevanz für die Nutzenableitung nicht in Modul 4 eingegangen.</p>	
S. 37/ 41	<p>Geplante Generalized Mixed Models for Repeated Measures (GMMRM)</p> <p><i>Der vorliegende Bericht des IQWiG führt aus, dass für binäre Endpunkte laut statistischem Analyseplan (SAP) für Woche 24 sowohl logistische Regression als auch Generalised-Mixed-Models-Repeated-Measures(GMMRM)-Berechnungen geplant waren. Da im Dossier ausschließlich die Ergebnisse der logistischen Regression vorgelegt wurden, sei unklar, wie sehr sich die Ergebnisse und deren Interpretationen zwischen diesen Operationalisierungen unterscheiden hätten. Das IQWiG kommt jedoch zu dem Schluss,</i></p>	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>dass nicht von einem Unterschied auszugehen ist und somit keine Auswirkung angenommen wird.</i></p> <p>Stellungnahme Lilly: Die Schlussfolgerung des IQWiG zu diesem Punkt ist korrekt. Laut SAP waren für die Woche 24 ausschließlich Logistische Regressionsmodelle vorgesehen. Die MMRM und GMMRM sind für die Analyse der 52-Wochendaten vorgesehen.</p> <p>Bei einer für die Woche 24 durchgeführten, rein exploratorischen Analyse konnte festgestellt werden, dass die GMMRM Modelle bei der geringen Anzahl von Visiten und aufgrund der geringen Anzahl an Ereignissen an den frühen Visiten zu vollständig bzw. quasi-vollständig separierbaren Modellen führten. Daher waren die Ergebnisse aus numerischen Gründen nicht interpretierbar. Folglich entschied sich Lilly für die Verwendung des Exakten Tests nach Fischer; dies wurde auch in den Studien-Zwischenberichten entsprechend dokumentiert. Diese Ergebnisse und Studien-Zwischenberichte stellte Lilly vollumfänglich mit dem eingereichten Dossier zur Verfügung.</p>	
S. 37, 38	<p>Subgruppen / Effektmodifikation</p> <p><i>Im IQWiG Bericht ist angemerkt, dass für Interaktions-p-Werte von < 0,3 ebenso wie bei Warnmeldungen bezüglich der Hesse-Matrix aus der logistischen Regression in eigenen Berechnungen Interaktions-p-Werte für Vierfeldertafel-Daten geschätzt wurden.</i></p> <p>Stellungnahme Lilly: In den Analysen der vorliegenden Stellung-</p>	Aus dem Ausführungen ergibt sich für die die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V keine Änderung.

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	nahme wurde der Q-Test auf Heterogenität verwendet, falls das Logistische Regressionsmodell komplett oder quasi-komplett separierbar war, d.h. Warnmeldungen bezüglich der Hesse-Matrix ausgegeben wurden; die Ergebnisse sind im Supplement dargestellt [8]. In diesem Fall wurden keine Schätzer für das RR, OR, und RD berechnet, da diese aufgrund von fehlenden Ereignissen (0-Ereignisse) nicht definiert sind.	
Aspekte zu Patientenzahlen und Kosten aus Modul 3		
S. 53, 54	<p><i>Im IQWIG-Bericht wird kommentiert, dass Lilly für die Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation nicht erläutert, in welchem Bezug seine eigene Herleitung und die darin angesetzten Werte zu den im Beschluss des G-BA genannten Zahlen steht. Mögliche Gründe für Abweichungen, insbesondere in Fragestellung B, werden ebenfalls nicht diskutiert.</i></p> <p>Stellungnahme Lilly: Der G-BA hat die Herleitung der Zielpopulation aus dem Dossier zur Frühen Nutzenbewertung von Apremilast als valide anerkannt und somit die Größe der Zielpopulation wie oben dargestellt benannt. Die Firma Novartis stellte in der ersten Frühen Nutzenbewertung von Secukinumab bereits eine andere</p>	<p>Bei den Patientenzahlen handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV). Den Angaben werden Daten des pharmazeutischen Unternehmers aus dem Dossier zu Grunde gelegt. Diese stützen sich auf den Beschluss des G-BA zu Secukinumab im Indikationsgebiet Plaque-Psoriasis aus dem Jahr 2015²¹.</p> <p>Die weiteren Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

²¹ Beschluss vom 27. November 2015 zu Secukinumab

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Herleitung der Anzahl der Patienten im Teilanwendungsgebiet B (erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die auf eine andere systemische Therapie, wie Ciclosporin oder Methotrexat oder PUVA, nicht angesprochen haben oder bei denen eine solche Therapie kontraindiziert ist oder die diese nicht vertragen haben) dar. Die Anzahl der dort dargestellten Patienten ist nach Auffassung von Lilly eine präzisere Annäherung an die Versorgungsrealität, da hier nur die Patienten in die Berechnung eingeschlossen werden, die auch eine Systemtherapie erhalten. Der Anteil der Patienten, die eine Systemtherapie erhalten, hat sich von 2007 bis 2013/14 nur mäßig verändert (2007: 47.3 %; 2013/14 59.5%) [36] und zeigt, dass weiterhin nur ein kleiner Teil der Patienten mit einem objektiven Bedarf nach Systemtherapie bislang entsprechend versorgt wird (siehe auch [2]) Dieser Anteil betrachtet zusätzlich nur die Patienten in dermatologischer Behandlung, sodass der Anteil innerhalb der gesamten Psoriasis-Patienten als niedriger betrachtet werden kann. Aus diesem Grund schließt die Herleitung der Zielpopulation von Lilly diesen Aspekt mit ein und weicht daher von den im Beschluss des G-BA genannten Zahlen ab.</p>	

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 56, 57	<p>Kosten: Herstellerrabatt Ciclosporin</p> <p><i>Es wird darauf hingewiesen, dass die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten für Ciclosporin eine geringfügige Überschätzung darstellen, da der pU einen zu niedrigen Herstellerrabatt ansetzt.</i></p> <p>Stellungnahme Lilly: Die Angaben der Herstellerrabatte entsprechen den Angaben in der Lauer Taxe vom 15.12.2016.</p>	<p>Aus diesem Einwand ergibt sich für die die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V keine Änderung.</p> <p>Generell wird mit der Darstellung der Festbeträge eine exemplarische Rechnung durchgeführt, da es regelhaft bei Wirkstoffen, die einer Festbetragsgruppe unterliegen, zu preislichen Abweichungen vom Festbetrag kommt.</p> <p>Für die Wirkstoffe Ciclosporin und Methotrexat besteht jeweils ein Festbetrag. Mit den regelhaft gesetzlichen Rabatten erhalten die Krankenkassen gemäß § 130a Absatz 3b SGB V für patentfreie, wirkstoffgleiche Arzneimittel einen Abschlag von 10 % des Abgabepreises des pharmazeutischen Unternehmers ohne Mehrwertsteuer.</p>
S. 56, 57	<p>Kosten: Herstellerrabatt Methotrexat</p> <p><i>Es wird angemerkt, dass der pU für Methoxsalen Tabletten einen geringfügig höheren Herstellerrabatt gemäß § 130a Absatz 1 SGB V an als in der Lauer-Taxe ausgewiesen.</i></p> <p>Stellungnahme Lilly: Aufgrund eines Übertragungsfehlers hat Lilly versehentlich den Herstellerrabatt mit 3,00 EUR statt 2,69 EUR ausgewiesen. Bei der Berechnung der Kosten pro Tablette wurde jedoch mit dem korrekten Herstellerrabatt von 2,69 EUR gerechnet.</p>	<p>Die weiteren Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>Generell wird mit der Darstellung der Festbeträge eine exemplarische Rechnung durchgeführt, da es regelhaft bei Wirkstoffen, die einer Festbetragsgruppe unterliegen, zu preislichen Abweichungen vom Festbetrag kommt.</p> <p>Für die Wirkstoffe Ciclosporin und Methotrexat besteht jeweils ein Festbetrag. Mit den regelhaft gesetzlichen Rabatten erhalten die</p>

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Krankenkassen gemäß § 130a Absatz 3b SGB V für patentfreie, wirkstoffgleiche Arzneimittel einen Abschlag von 10 % des Abgabepreises des pharmazeutischen Unternehmers ohne Mehrwertsteuer.
S. 56, 57	<p>Die Kosten einiger regelmäßig anfallender Untersuchungen (z.B. Früherkennungsuntersuchung auf Hautkrebs bei der Balneophototherapie) werden vernachlässigt.</p> <p><i>Das IQWiG merkt an, dass der pU für Ixekizumab, Methotrexat, Adalimumab, Infliximab und Ustekinumab berücksichtigt der pU einmalig vor Behandlungsbeginn empfohlene Leistungen, die im Rahmen der Erhaltungstherapie nicht relevant sind. Für die Balneophototherapie und die NB-UVB hingegen wurden die Kosten einiger zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen vernachlässigt.</i></p> <p>Stellungnahme Lilly: Bei den Angaben der zusätzlich anfallenden GKV Leistungen von Ixekizumab, Adalimumab und Ustekinumab orientierte sich Lilly an den Angaben des G-BA im Beschlusses zur Frühen Nutzenbewertung von Secukinumab für die Indikation Plaque-Psoriasis. Die Angaben zu den zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen bei einer Balneo-PUVA, oralen PUVA oder NB-UV-B wurden aus den jeweiligen Fachinformationen und dem G-BA Beschluss zur Frühen Nutzenbewertung von Secukinumab</p>	<p>Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.</p> <p>Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.</p>

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	entnommen [37].	
S. 56	<p>Kosten: Infliximab</p> <p><i>Das IQWIG merkt an, dass die Angaben des pU zu den Kosten für das Präparats Remicade korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 15.12.2016 wieder. Es sind jedoch günstigere Präparate mit dem Wirkstoff Infliximab verfügbar. Darüber hinaus merkt das IQWIG an, dass der pU nicht die wirtschaftlichste Packungsgröße in seinen Berechnungen ansetzt.</i></p> <p>Stellungnahme Lilly: Da das Durchschnittsgewicht für Patienten 76,3 kg ist, wird durchschnittlich eine Packung mit mindestens vier Durchstechflaschen (5 mg/kg) pro Patient benötigt (381,5 mg pro Gabe). Somit ist die Packung mit 4 x 100 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung die wirtschaftlichste Packungsgröße und wird daher in der weiteren Berechnung berücksichtigt. Eine Packung mit 5 x 100 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung ist zwar die günstigste Packungsgröße, übersteigt jedoch den benötigten Verbrauch pro Gabe. Aus diesem Grund hat Lilly die wirtschaftlichste Packung je Gabe bei der Berechnung angesetzt. Ein Infliximab-</p>	<p>Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130 a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet. Sofern ein Festbetrag vorliegt, wird dieser der Kostenberechnung zugrunde gelegt.</p> <p>Generell bleiben initiale Induktionsschemata, für die Kostendarstellung unberücksichtigt, da es sich bei der vorliegenden Indikation um chronische Erkrankung mit kontinuierlichem Therapiebedarf handelt und in der Regel nach initialer Titration keine erneute Titration bzw. Dosisanpassung erforderlich ist.</p>

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Biosimilar ist verfügbar. Aufgrund des geringen Marktanteils und der mangelnden Substituierbarkeit von Biosimilars (keine Aut-idem Regelung bei Biosimilars) werden jedoch die Kosten von Remicade berücksichtigt.</p>	<p>Für die Berechnung des Verbrauchs von gewichtsabhängig zu dosierenden Arzneimitteln legt der G-BA grundsätzlich nicht indikationsspezifische Durchschnittsgewichte zu Grunde. Für das Körpergewicht wird deshalb das durchschnittliche Gewicht der deutschen Bevölkerung ab 18 Jahren von 76,3 kg²², entsprechend der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2013“, angenommen. Folglich bleiben patientenindividuelle Gewichtsunterschiede zwischen Frauen und Männern sowie der Sachverhalt, dass das Körpergewicht bei Patientinnen und Patienten mit Plaque-Psoriasis über dem Durchschnittswert von 76,3 kg liegen kann, für die Kostenberechnung unberücksichtigt.</p> <p>Die empfohlene Dosis von Infliximab wird als intravenöse Infusion alle 8 Wochen verabreicht. Die Induktionsphase (Infusionen mit 5 mg/kg 2 und 6 Wochen nach der ersten Gabe), welche für die Behandlung mit Infliximab erforderlich ist, bleibt für die Kostendarstellung unberücksichtigt.</p>

²² Statistisches Bundesamt. Mikrozensus 2013: Fragen zur Gesundheit; Körpermaße der Bevölkerung 2013. [https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Gesundheitszustand/Koerpermasse5239003139004.pdf?__blob=publicationFile]

Zusammenfassende Dokumentation

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AESI	Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse (Adverse Event of Special Interest)
AM-Nutzen V	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
BSA	Körperoberfläche (Body Surface Area)
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
CSP	Klinisches Studienprotokoll (Clinical Study Protocol)
CSR	Klinischer Studienbericht (Clinical Study Report)
DLQI	Dermatology Life Quality Index
EMA	European Medicines Agency
EQ-5D	Lebensqualitäts-Fragebogen der EuroQol mit 5 Dimensionen
EU	Europäische Union
FAE	Fumarsäureester
FDA	Food and Drug Administration
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HR	Hazard Ratio
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
iRR	Inverses relatives Risiko

Abkürzung	Bedeutung
ITT	Intention to Treat
IXE	Ixekizumab
KI	Konfidenzintervall
LOCF	Last Observation Carried Forward
MCS	Mental Component Summary (des SF-36)
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MID	Minimal Important Difference
MMRM	Modell für Messwiederholungen und gemischten Effekten (Mixed Model for Repeated Measures)
MTX	Methotrexat
MW	Mittelwert
NAPPA	Nail Assessment in Psoriasis and Psoriatic Arthritis
NAPPA-CLIN	Nail Assessment in Psoriasis and Psoriatic Arthritis-Clinical Assessment of Severity
NAPPA-PBI	Nail Assessment in Psoriasis and Psoriatic Arthritis-Patient Benefit Index
NAPPA-QoL	Nail Assessment in Psoriasis and Psoriatic Arthritis-Quality of Life
NB	Schmalband (Narrow band)
NRI	Non-Responder Imputation
NRS	Numeric Rating Scale
OR	Odds Ratio
PASI	Psoriasis Area and Severity Index
PBI	Patient Benefit Index

Abkürzung	Bedeutung
PCS	Physical Component Summary (des SF-36)
Ps	Psoriasis
PT	Bevorzugter Begriff (Preferred Term)
pU	Pharmazeutischer Unternehmer
PUVA	Psoralen und Ultraviolett A Licht
RCT	Randomized Controlled Trial
RD	Risikodifferenz
RHBZ	Name der RCT; keine Bedeutung
RR	Relatives Risiko
SAP	Statistical Analysis Plan
SD	Standardabweichung
SE	Standardfehler
SF-36	36-Item Short Form Health -Survey
SGB	Sozialgesetzbuch
SMQ	Standardized MedDRA Query
SOC	System Organ Class
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	Unerwünschtes Ereignis
UV-B	Ultraviolett B Licht
VAS	Visuelle Analogskala
VerfO	Verfahrensordnung
WHO	World Health Organization

Abkürzung	Bedeutung
ZVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

Literaturverzeichnis

1. Lilly Deutschland GmbH, *Fachinformation Taltz® [online]. Stand 10.2016.* 2016.
2. PsoNet-Magazin, *Einsatz von Systemtherapeutika und Biologika in der leitliniengerechten Therapie der mittelschweren bis schweren Psoriasis vulgaris (Supplemental 1.2017).* 2017.
3. AWMF, *Leitlinie zur Therapie der Psoriasis vulgaris - Update 2011 (Leitlinie wird zur Zeit überprüft).* 2011.
4. Nast, A., et al., *[S3-guidelines for the treatment of psoriasis vulgaris--methods report]. J Dtsch Dermatol Ges, 2011. 9 Suppl 2: p. e64-84.*
5. Pathirana, D., et al., *European S3-guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2009. 23 Suppl 2: p. 1-70.*
6. IQWiG, *Secukinumab (Plaque-Psoriasis) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (neue wissenschaftliche Erkenntnisse) - IQWiG-Bericht Nr. 515.* 2017.
7. IQWiG, *Ixekizumab (Plaque Psoriasis) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (IQWiG-Bericht Nr. 514).* 2017.
8. Lilly Deutschland GmbH, *Schriftliche Stellungnahme Ixekizumab - Supplement.* 2017.
9. Lilly Deutschland GmbH, *RHBZ ITT Population - Statistische Datenquellen: Analyse-Tabellen.* 2017.
10. Lilly Deutschland GmbH, *RHBZ ITT Population - Statistische Datenquellen: Tabellen zu den Rücklaufquoten.* 2017.
11. Lilly Deutschland GmbH, *RHBZ Photochemotherapie-naive Population - Statistische Datenquellen: Analyse-Tabellen.* 2017.
12. Lilly Deutschland GmbH, *RHBZ Photochemotherapie-naive Population - Statistische Datenquellen: Tabellen zu den Rücklaufquoten.* 2017.
13. G-BA, *Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV - Beratungsanforderung 2015 B 023 - Ixekizumab zur Behandlung der Plaque-Psoriasis. Stand 05.2015.* 2015.
14. Radtke, M.A., et al. *Psoriasis vulgaris. Mehr als nur eine Hauterkrankung [online]. .* 2010.
15. Reich, K., S. Domm, and U. Mrowietz, *Methotrexate therapy in dermatology. J Dtsch Dermatol Ges, 2012. 10(5): p. 363-70.*
16. Lilly Deutschland GmbH, *Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Ixekizumab (Taltz) - Modul 4A.* 2017.
17. Bryant, B.G., *Treatment of psoriasis. Am J Hosp Pharm, 1980. 37(6): p. 814-20.*
18. Tung, J.P. and H.I. Maibach, *The practical use of methotrexate in psoriasis. Drugs, 1990. 40(5): p. 697-712.*
19. Augustin, M., et al., *The German National Program on Psoriasis Health Care 2005-2015: results and experiences. Arch Dermatol Res, 2016. 308(6): p. 389-400.*
20. MaritzCX GmbH, *Patientenpräferenzstudie in der Indikation Plaque-Psoriasis - Studienbericht.* 2016
21. Lebwohl, M.G., et al., *Patient perspectives in the management of psoriasis: results from the population-based Multinational Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis Survey. J Am Acad Dermatol, 2014. 70(5): p. 871-81.e1-30.*

22. Wozel, G., *Psoriasis treatment in difficult locations: scalp, nails, and intertriginous areas*. Clin Dermatol, 2008. **26**(5): p. 448-59.
23. WHO, *Resolution - Psoriasis*. 2014.
24. Lilly Deutschland GmbH, *Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Ixekizumab (Taltz) - Modul 3A*. 2017.
25. Puig, L., et al., *Clear or almost clear skin improves the quality of life in patients with moderate-to-severe psoriasis: a systematic review and meta-analysis*. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2017. **31**(2): p. 213-220.
26. Leman, J. and A. Burden, *Treatment of severe psoriasis with infliximab*. Ther Clin Risk Manag, 2008. **4**(6): p. 1165-76.
27. Nast, A., et al., *Efficacy and Safety of Systemic Long-Term Treatments for Moderate-to-Severe Psoriasis: A Systematic Review and Meta-Analysis*. J Invest Dermatol, 2015. **135**(11): p. 2641-8.
28. von Kiedrowski, R. and e. al., *Psoriasis vulgaris – ein praxisnaher Behandlungspfad*. Der Deutsche Dermatologe, 2011. **9**: p. 1 - 0.
29. 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*. 2015.
30. EMA, *GUIDELINE ON CLINICAL INVESTIGATION OF MEDICINAL PRODUCTS INDICATED FOR THE TREATMENT OF PSORIASIS (CHMP/EWP/2454/02 corr)*. 2004.
31. Boehncke, W.H. and M.P. Schon, *Psoriasis*. Lancet, 2015. **386**(9997): p. 983-94.
32. Lilly Deutschland GmbH, *RHBS ITT Population - Statistische Datenquellen*. 2017.
33. Ware, J., et al., *Determining important differences in scores. User's Manual for the SF-36v2 Health Survey*. Lincoln,, 2007(RI: Quality Metric Inc).
34. Strand, V., et al., *Improvements in patient-reported outcomes with apremilast, an oral phosphodiesterase 4 inhibitor, in the treatment of moderate to severe psoriasis: results from a phase IIb randomized, controlled study*. Health and Quality of Life Outcomes, 2013. **11**(1): p. 82.
35. Lilly Deutschland GmbH, *Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Ixekizumab (Taltz®) Modul 4B*. 2017.
36. Langenbruch, A., et al., *Quality of psoriasis care in Germany: results of the national health care study "PsoHealth3"*. Arch Dermatol Res, 2016. **308**(6): p. 401-8.
37. 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 – Secukinumab*. 2015.

5.2 Stellungnahme: AbbVie Deutschland GmbH & Co.KG

Datum	21. Juni 2017
Stellungnahme zu	Ixekizumab/ Taltz® Vorgangsnummer 2017-03-01-D-275
Stellungnahme von	AbbVie Deutschland GmbH & Co.KG Mainzer Straße 81 65189 Wiesbaden

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co.KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Einleitung</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 1. Juni 2017 die vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) erstellte Nutzenbewertung für den Wirkstoff Ixekizumab (Taltz®) veröffentlicht (https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/279/#tab/nutzenbewertung).</p> <p>Ixekizumab ist zugelassen für erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie geeignet sind. Es ergeben sich daraus zwei Subpopulationen. Subpopulation A besteht aus erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische und / oder Phototherapie geeignet sind. Subpopulation B besteht aus erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die auf andere systemische Therapien einschließlich Ciclosporin, Methotrexat oder PUVA (Psoralen und Ultraviolett A-Licht) nur unzureichend angesprochen haben, oder bei denen eine Kontraindikation oder Unverträglichkeit gegenüber solchen Therapien vorliegt.</p> <p>Als zweckmäßige Vergleichstherapie legte der G-BA für Subpopulation A Fumarsäureester oder Ciclosporin oder Methotrexat oder Phototherapie (Balneophototherapie, orale PUVA, NB-UVB) und für Subpopulation B Adalimumab oder Infliximab oder Ustekinumab fest.</p>	<p>Die allgemeinen Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen. Diese haben keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</p>
<p>Gewicht des Psoriasis-Patienten</p> <p><u>Originalwortlaut:</u></p>	

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co.KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Dossierbewertung A17-07, S. 55: „Ciclosporin, Methoxsalen Tabletten und Infliximab werden in Abhängigkeit vom Körpergewicht dosiert [27,39,41]. Der pU rechnet gemäß Mikrozensus mit einem <u>durchschnittlichen Körpergewicht von 76,3 kg</u> [43].“</p> <p><u>Anmerkung:</u></p> <p>Der Mikrozensus ist eine statistische Erhebung und verfolgt das Ziel einer repräsentativen Abbildung der Bevölkerungsstruktur in Deutschland. Bei Patienten mit einer mittelschweren bis schweren Psoriasis ein durchschnittliches Körpergewicht von 76,3 kg (entsprechend des Mikrozensus) anzunehmen, spiegelt die Realität nicht wider und führt somit zu einer falschen Verbrauchsberechnung. Eine Zwischenauswertung des PsoBest-Registers (Stand 31.12.2014, rund 3500 Patienten) zeigt, dass Patienten mit einer mittelschweren bis schweren Psoriasis im Durchschnitt ein Körpergewicht von 85,3 kg haben (1). Diese Daten werden gestützt durch die Auswertung des ESPRIT-Registers, die bei knapp 6000 Patienten ein Durchschnittsgewicht von 87 kg gezeigt hat (2). Das internationale PSOLAR-Register zeigt mit einem mittleren BMI von 30,91 (kg/m²) über rund 12.000 Patienten ebenfalls, dass Psoriasis-Patienten ein i.d.R. deutlich erhöhtes Körpergewicht aufweisen, im Vergleich zur Normalbevölkerung (3). Zur korrekten Berechnung des Medikations-Verbrauchs sollte daher ein Wert herangezogen werden, der entsprechend an die Realität bei Pso-Patienten angepasst ist.</p>	<p>Für die Berechnung des Verbrauchs von gewichtsabhängig zu dosierenden Arzneimitteln legt der G-BA grundsätzlich nicht indikationsspezifische Durchschnittsgewichte zu Grunde. Für das Körpergewicht wird deshalb das durchschnittliche Gewicht der deutschen Bevölkerung ab 18 Jahren von 76,3 kg²³, entsprechend der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2013“, angenommen. Folglich bleiben patientenindividuelle Gewichtsunterschiede zwischen Frauen und Männern sowie der Sachverhalt, dass das Körpergewicht bei Patientinnen und Patienten mit Plaque-Psoriasis über dem Durchschnittswert von 76,3 kg liegen kann, für die Kostenberechnung unberücksichtigt.</p>

²³ Statistisches Bundesamt. Mikrozensus 2013: Fragen zur Gesundheit; Körpermaße der Bevölkerung 2013. [https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Gesundheitszustand/Koerpermasse5239003139004.pdf?__blob=publicationFile]

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Patientenrelevanz von PASI 75 und PASI 90</p> <p><u>Originalwortlaut:</u></p> <p>Dossierbewertung A17-07, S. 42f.: „Wie oben beschrieben, gehen in die Auswertung des PASI Informationen zu Ausmaß und zur Schwere von patientenrelevanten Symptomen an verschiedenen Körperregionen ein [18]. Diese Informationen werden zu einem einzelnen Gesamtscore zusammengefasst. Wenn sich die Symptomatik im Verlaufe einer Therapie verbessert, aber noch Symptome verbleiben, gibt der resultierende PASI-Score deshalb keine Informationen dazu, an welchen Körperregionen diese auftreten. Aufgrund der Anlage des Instrumentes erlauben Auswertungen zur Response (also PASI 90 oder PASI 75) deshalb auch keine Rückschlüsse dazu, wie belastend die verbleibenden Symptome für die Patienten sind. Beispielsweise ist es demnach möglich, dass alle verbleibenden Symptome, selbst bei Erreichen eines PASI 90 an einer für den Patienten sehr belastenden Stelle, etwa im Gesicht, auftreten. <u>Hinsichtlich der Interpretierbarkeit des PASI 90 bzw. PASI 75 besteht somit die Unsicherheit, was diese Symptomverringeringen für die Patienten bedeuten bzw. welche Belastung die verbleibenden Symptome für die Patienten tatsächlich darstellen.</u> Die Europäischen Zulassungsbehörde beschreibt in ihrer Guideline deshalb auch, dass der PASI allein nicht ausreichend ist, den Schweregrad der Psoriasis unter Behandlung zu beurteilen [7]. Bei der Betrachtung des PASI 100 (Remission) besteht diese Unsicherheit in der Interpretation nicht. Für die Nutzenbewertung wird der PASI 100 (Remission) als sicher patientenrelevant eingeschätzt und herangezogen. Die Ergebnisse zum PASI 90 bzw. PASI 75 (Response) werden ergänzend dargestellt und nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.“</p>	<p>vgl. Kommentierung der Stellungnahme von Lilly Deutschland GmbH</p> <p>Für die vorliegende Nutzenbewertung wurden zwei Operationalisierungen des PASI herangezogen. Zum einen die Zeit bis zum Erreichen des PASI 75, 90 oder 100 und zum anderen der Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des PASI-Scores vom Studienbeginn zu Woche 24 um jeweils 100 % (PASI 100), 90 % (PASI 90) und 75 % (PASI 75).</p> <p>Eine PASI 75- bzw. PASI 90-Response wird als patientenrelevant gewertet und zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen.</p>

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co.KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><u>Anmerkung:</u></p> <p>Je höher die PASI-Reduktion, desto größer ist der Nutzen für den Psoriasis-Patienten in Bezug auf eine verbesserte Symptomatik und damit einhergehend auch einer Verbesserung der Lebensqualität. Hierbei stellt der PASI 75 einen wichtigen klinischen Endpunkt dar, der nicht zu vernachlässigen ist, wie auch in einem Artikel von Mattei et al. zur Korrelation von DLQI und PASI publiziert wurde (4). Hierfür wurden 2014 in einem systematischen Review 13 randomisierte klinische Studien (RCTs) analysiert. Eine Reduktion des PASI stellte sich demnach als Prädiktor für den DLQI heraus. Die Analyse zeigte über die eingeschlossenen 13 RCTs hinweg eine positive Korrelation beider Parameter. Eine mittlere PASI-Reduktion um mindestens 75% zeigte eine deutliche Verminderung des DLQI und klinisch relevante Verbesserung der Lebensqualität von Patienten. Eine darüber hinausgehende PASI-Reduktion von über 90% könnte darüber hinaus für Patienten einen noch größeren Nutzen bedeuten (4). Auch der G-BA sieht PASI 75 und PASI 90 als patientenrelevante Endpunkte an (5).</p>	
<p>Auswertung des NAPSI 100</p> <p><u>Originalwortlaut:</u></p> <p>Dossierbewertung A17-07, S. 45: „Der pU präsentiert im Dossier Auswertungen zur mittleren Veränderung des Gesamtscore des NAPSI von Baseline zu Behandlungswoche 24 sowie dem Anteil an Patienten, die zu Woche 24 einen NAPSI-Score von 0 und somit Erscheinungsfreiheit erreichten. Für beide Operationalisierungen betrachtet der pU eine Teilpopulation bestehend aus Patienten, die zu Baseline eine Nagelbeteiligung zeigten. Diese Teilpopulation umfasste etwa 63 % der randomi-</p>	<p>Der NAPSI ist ein validiertes Instrument zur Bewertung einer Nagel-Psoriasis durch den Prüfarzt. Dabei werden die Läsionen des Nagels und des Nagelbetts eines jeden Nagels getrennt erfasst. Jeder Nagel kann maximal 8 Punkte zur Gesamtpunktzahl (0 bis 4 Punkte jeweils für die Bewertung der Nagelmatrix sowie des Nagelbetts) beitragen. Bei der Bewertung aller Fingernägel ergibt sich so ein Gesamtscore zwischen 0 und 80 oder ein Gesamtscore zwischen 0 und 160 unter zusätzlicher Einbeziehung aller Fußnägel. Je höher der Score ist, desto stärker ist der Befall der Nägel. Für die vorliegende Nutzenbewertung</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>sierten Population. <u>Eine derartige Operationalisierung betrachtet daher einen bedeutenden Teil der randomisierten Population nicht und Patienten, bei denen eine Nagelbeteiligung im Studienverlauf neu auftritt, werden nicht erfasst.</u> Die Erfassung der Nagel-Psoriasis wird als patientenrelevant eingestuft und in die Bewertung eingeschlossen. <u>Aufgrund der vom pU gewählten Operationalisierung liegen jedoch keine verwertbaren Daten vor, die alle randomisierten Patienten berücksichtigen.</u> Die vom pU vorgelegten Auswertungen werden daher nicht für die Nutzenbewertung herangezogen.“</p> <p><u>Anmerkung:</u> Dem Vorgehen des pU wird gefolgt und stellt das übliche Vorgehen dar. Ein solches Vorgehen erlaubt eine Beurteilung der Verbesserung der Nagelbeteiligung der Patienten durch die Therapie. Eine Auswertung der Patienten, bei denen eine Nagelbeteiligung im Studienverlauf neu auftritt, lässt lediglich eine Aussage darüber zu, inwiefern eine Therapie eine Verschlimmerung der Erkrankung durch das Neuauftreten einer Nagelbeteiligung während der Behandlung wieder verbessern kann. Eine Auswertung dieser Patienten erlaubt daher keine Aussage über die Verbesserung im Vergleich zur Baseline und könnte daher zu einer Verzerrung der Ergebnisse führen.</p>	<p>wurden zwei Operationalisierungen des NAPSI herangezogen. Zum einen die mittlere Veränderung des Gesamtscores des NAPSI von Baseline zu Behandlungswoche 24 sowie der Anteil an Patienten, die zu Woche 24 eine Verbesserung des NAPSI-Scores um 100 % zeigten.</p> <p>Eine Reduktion im NAPSI um 100 % (NAPSI 100), welche einen kompletten Rückgang der Nagel-Psoriasis beschreibt, wird als patientenrelevant erachtet.</p>
<p>Humira Dosierung</p> <p><u>Originalwortlaut:</u> Dossier Ixekizumab, Modul 2, S. 11:</p>	<p>Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130 a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kos-</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<div data-bbox="138 363 1077 507" style="border: 1px solid black; height: 90px; width: 100%;"></div> <p><u>Anmerkung:</u> Nach 16 Wochen kann bei Patienten mit einem unzureichenden Ansprechen eine Erhöhung der Dosierungshäufigkeit auf 40 mg wöchentlich von Nutzen sein. Bei Patienten, die auch nach Erhöhung der Dosierungshäufigkeit unzureichend ansprechen, sollten Nutzen und Risiko einer fortgesetzten wöchentlichen Behandlung mit Humira sorgfältig abgewogen werden (siehe Abschnitt 5.1). Wird mit einer höheren Dosierungshäufigkeit ein ausreichendes Ansprechen erreicht, kann die Dosis anschließend auf 40 mg jede zweite Woche reduziert werden. Weiterhin ist anzumerken, dass die Erhaltungsdosis (40mg alle zwei Wochen) beginnend eine Woche nach der Induktionsdosis (80mg) verabreicht wird (6).</p>	<p>ten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet. Sofern ein Festbetrag vorliegt, wird dieser der Kostenberechnung zugrunde gelegt.</p> <p>Generell bleiben initiale Induktionsschemata, für die Kostendarstellung unberücksichtigt, da es sich bei der vorliegenden Indikation um chronische Erkrankung mit kontinuierlichem Therapiebedarf handelt und in der Regel nach initialer Titration keine erneute Titration bzw. Dosisanpassung erforderlich ist.</p> <p>Die empfohlene Dosis von Infliximab wird als intravenöse Infusion alle 8 Wochen verabreicht. Die Induktionsphase (Infusionen mit 5 mg/kg 2 und 6 Wochen nach der ersten Gabe), welche für die Behandlung mit Infliximab erforderlich ist, bleibt für die Kostendarstellung unberücksichtigt.</p>
<p>Humira für die pädiatrische Psoriasis</p> <p><u>Originalwortlaut:</u> Dossier Ixekizumab, Modul 2, S. 14: „Adalimumab ist seit 04. April 2016 unabhängig vom Vorliegen einer systemischen vorherigen Therapie zugelassen [31].“</p> <p><u>Anmerkung:</u> Adalimumab ist seit dem 28. April 2015 auch zur Behandlung der schweren chronischen Plaque-Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co.KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
(ab dem Alter von 4 Jahren) zugelassen, die nur unzureichend auf eine topische Therapie und Phototherapien angesprochen haben oder für die diese Therapien nicht geeignet sind (6).	
<p>Zulassung Methotrexat</p> <p><u>Originalwortlaut:</u></p> <p>Dossierbewertung A17-07, S. 5: „In Bezug auf die Patienten im Methotrexat-Arm ist festzuhalten, dass Methotrexat nur für Patienten mit schwersten Formen der Plaque-Psoriasis zugelassen ist. In die RHBZ-Studie wurden Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Psoriasis eingeschlossen. Aus den vom pU vorgelegten Daten geht nicht hervor, das Methotrexat für alle diese Patienten eine im Sinne der Zulassung angemessene Behandlung ist.“</p> <p><u>Anmerkung:</u></p> <p>Methotrexat ist zwar laut Zulassung nur für schwere Formen der Psoriasis indiziert, zum Zeitpunkt dieser Zulassung gab es jedoch keine Definition von einer schweren Psoriasis (7). Auch in den aktuellen deutschen Leitlinien gibt es keine allgemeingültigen Kriterien für die Definition einer schweren Psoriasis (8). Zudem wird in der deutschen Leitlinie bei der Wahl der Therapie nicht zwischen mittelschwerer und schwerer Psoriasis unterschieden, vielmehr noch wird sogar der Einsatz von Methotrexat bei der mittelschweren bis schweren Psoriasis vulgaris ausdrücklich als Therapie empfohlen (8).</p>	<p>Der pharmazeutische Unternehmer hat keine Ausführungen zur Abgrenzung des Schweregrades der Plaque-Psoriasis innerhalb der Studienpopulation vorgelegt, so dass der Methotrexat-Arm der Studie aufgrund des mindestens teilweise nicht zulassungskonformen Einsatzes von Methotrexat (zugelassen zur Behandlung schwerster Formen der Plaque-Psoriasis, die mit einer konventionellen Therapie nicht ausreichend behandelbar sind) nicht berücksichtigt wird.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>UVB Behandlung</p> <p><u>Originalwortlaut:</u></p> <p>Dossierbewertung A17-07, S. 4: „In der RHBZ-Studie hatten 40 % der Patienten bereits vor Studieneinschluss eine Phototherapie erhalten. Etwa 14 % der Patienten hatten eine PUVA- und <u>ca. 22 % eine UVB-Behandlung erhalten</u>. Für 6 % der Patienten ist unklar, welche Form der Phototherapie sie erhalten hatten. Da die Phototherapie zu den systemischen Therapien gezählt wird, war ein Großteil der Patienten bereits mit einer systemischen Therapie vorbehandelt. Für die vorliegende Nutzenbewertung wird aber davon ausgegangen, dass die für die Fragestellung relevanten Patienten noch keine systemische Therapie erhalten hatten.“</p> <p><u>Anmerkung:</u></p> <p>Bei der Dossierbewertung von Ixekizumab wird angemerkt, dass 22% der Patienten eine UVB-Behandlung erhalten haben und somit nicht die für die Fragestellung relevanten Patienten abbilden. Als zweckmäßige Vergleichstherapie legte der G-BA für Subpopulation A Fumarsäureester oder Ciclosporin oder Methotrexat oder Phototherapie (Balneophototherapie, orale PUVA, <u>NB-UVB</u>) fest. Laut Modul 4A des Dossiers zu Ixekizumab war eines der Ausschlusskriterien eine <u>Phototherapie innerhalb von 4 Wochen zu Baseline</u>. Eine generelle in der Vergangenheit liegende Phototherapie war jedoch nicht als Ausschlusskriterium definiert. Des Weiteren lässt die Aussage darüber, dass ein Anteil von ca. 22 % der mit einer Phototherapie vorbehandelten Patienten eine UVB-Bestrahlung erhielt, keinen Aufschluss darüber zu, ob diese The-</p>	<p>Gemäß Zulassung sind jene Patienten vom Anwendungsgebiet umfasst, die für eine systemische Therapie in Frage kommen; dies schließt den Einsatz von phototherapeutischen Verfahren im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht aus, auch wenn diese nicht den systemischen Therapien zugeordnet werden. Unter Abwägung des Nutzen-Schaden-Verhältnisses in Verbindung mit patientenindividuellen Faktoren sowie Krankheitsverläufen stellen nach ärztlicher Maßgabe phototherapeutische und photochemotherapeutische Verfahren in Form der Balneophototherapie, orale PUVA- bzw. NB-UV-B-Bestrahlung mögliche und geeignete Therapieoptionen dar. Patientenindividuell kann es auch in Einzelfällen angezeigt sein, betroffene Hautareale mit phototherapeutischen Verfahren ergänzend zu einer systemischen Therapie zu behandeln (soweit dies gemäß Fachinformation nicht kontraindiziert ist). Im Rahmen einer Studie könnte eine solche Option in beiden Armen eingesetzt werden. Demnach kommen diese Verfahren als zweckmäßige Vergleichstherapie im Anwendungsgebiet in Betracht.</p> <p>Basis der Nutzenbewertung für Patientenpopulation A ist die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegte randomisierte, kontrollierte Studie RHBZ mit einer Studiendauer von 24 Wochen. Dabei handelt es sich um eine multizentrische, offene, aktiv kontrollierte, dreiarmlige Phase-III-Studie zum Vergleich von Ixekizumab mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Methotrexat bzw. Fumarsäureester bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die zuvor noch keine systemische Therapie erhalten hatten. Etwa 40 % der eingeschlosse-</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>rapie mit einem systemischen Photosensibilisator kombiniert wurde, oder eine rein topische UVB-Behandlung war. Laut der Dossierbewertung von Secukinumab vom 1.6.2017 war eine UVB-Behandlung eine erlaubte Vorbehandlung und die Studie wurde vom IQWiG als relevant angesehen. Im Sinne eines konsistenten Vorgehens wäre es angemessen, auch bei der Dossierbewertung von Ixekizumab diesen Anteil der mit UVB-Behandlung vorbehandelten Patienten als relevant für die Fragestellung A anzusehen.</p>	<p>nen Patienten waren vor Studieneinschluss mit einer Phototherapie vorbehandelt: bei ca. 14 % der Patienten erfolgte eine Vortherapie mit Psoralen und Ultraviolett A-Licht (PUVA; sog. Photochemotherapie) und bei 22 % der Patienten war eine Vorbehandlung mit UV-B durchgeführt worden. Bei 6 % der in Studie RHBZ eingeschlossenen Patienten ist unklar, welche Form der Phototherapie-Vorbehandlung sie erhalten hatten. Aus diesem Grund wird nicht die Gesamtpopulation der Studie RHBZ der Bewertung zu Grunde gelegt. Basis der Nutzenbewertung ist unter Berücksichtigung des erstellten Addendums die Photochemotherapie-naive Teilpopulation der Studie RHBZ (ca. 80 % der eingeschlossenen Patienten). In der vorliegenden Nutzenbewertung werden die Auswertungen der Photochemotherapie-naiven Teilpopulation für den Ixekizumab- sowie Fumarsäureester-Arm der Studie abgebildet.</p>
<p><u>Phototherapie-Vorbehandlung</u></p> <p><u>Originalwortlaut:</u> Dossierbewertung A17-07, S. 11f.: „In der RHBZ-Studie hatten <u>40 % der Patienten bereits vor Studieneinschluss eine Phototherapie erhalten</u>. Etwa 14 % der Patienten hatten eine PUVA- und ca. 22 % eine UVB-Behandlung erhalten. Für 6 % der Patienten ist unklar, welche Form der Phototherapie sie erhalten hatten. Da die Phototherapie zu den systemischen Therapien gezählt wird [3], war ein Großteil der Patienten bereits mit einer systemischen Therapie vorbehandelt. Für die vorliegende Nutzenbewertung wird aber davon ausgegangen, dass die <u>für die Fragestellung relevanten Patienten noch</u></p>	<p>Gemäß Zulassung sind jene Patienten vom Anwendungsgebiet umfasst, die für eine systemische Therapie in Frage kommen; dies schließt den Einsatz von phototherapeutischen Verfahren im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht aus, auch wenn diese nicht den systemischen Therapien zugeordnet werden. Unter Abwägung des Nutzen-Schaden-Verhältnisses in Verbindung mit patientenindividuellen Faktoren sowie Krankheitsverläufen stellen nach ärztlicher Maßgabe phototherapeutische und photochemotherapeutische Verfahren in Form der Balneophototherapie, orale PUVA- bzw. NB-UV-B-Bestrahlung mögliche und geeignete Therapieoptionen dar. Patientenindividuell kann es auch in Einzelfällen angezeigt sein, betroffene Hautareale mit phototherapeuti-</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><u>keine systemische Therapie erhalten hatten.</u> Diese Einschätzung spiegelt sich in den Tragenden Gründen des G-BA zu Secukinumab wider [4]. Die Indikationen, die Fragestellungen sowie die zweckmäßigen Vergleichstherapien der vorliegenden Nutzenbewertung entsprechen denen zum Wirkstoff Secukinumab [5]. Gemäß den Tragenden Gründen des G-BA zum Beschluss zu Secukinumab <u>umfasst das Anwendungsgebiet zu Fragestellung A Patienten, die für eine systemische Therapie infrage kommen, bisher mit einer solchen jedoch noch nicht behandelt wurden.</u> Die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie stellt Phototherapie und andere systemische Therapien, bei Patienten, bei denen eine alleinige topische Therapie nicht ausreicht, als äquivalente Optionen dar [4]. Dies entspricht auch den Empfehlungen der deutschen S3-Leitlinie, die die Phototherapie als gleichwertige Therapieoption zu den konventionellen systemischen Therapien auführt [3]. (...) Zusammenfassend sind die auf Auswertungen der Gesamtpopulation beruhenden Ergebnisse der Studie RHBZ nicht für die Bewertung des Zusatznutzens von Ixekizumab geeignet. Der <u>maßgebliche Grund dafür ist, dass ein Großteil der Patienten mit Phototherapie vorbehandelt war.</u></p> <p><u>Anmerkung:</u> Patienten können auch nach einer Phototherapie noch für eine systemische Behandlung mit Fumarsäureester oder Methotrexat geeignet sein und entsprechen somit den in Fragestellung A relevanten Patienten. Ein Patient ist nach einer Phototherapie lediglich dann nicht für eine Therapie mit Fumarsäureester oder Methotrexat geeignet, wenn diese aufgrund von in der Fachinformation erwähnten Voraussetzungen kontraindiziert ist. Die Zulassung schließt Patienten mit einer vorherigen Phototherapie nicht zur Behandlung mit Fumarsäureester oder Methotrexat aus. Darüber hinaus legte der G-BA für Subpopulation A als zweckmäßigen</p>	<p>schen Verfahren ergänzend zu einer systemischen Therapie zu behandeln (soweit dies gemäß Fachinformation nicht kontraindiziert ist). Im Rahmen einer Studie könnte eine solche Option in beiden Armen eingesetzt werden. Demnach kommen diese Verfahren als zweckmäßige Vergleichstherapie im Anwendungsgebiet in Betracht.</p> <p>Basis der Nutzenbewertung für die Patientenpopulation A ist die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegte randomisierte, kontrollierte Studie RHBZ mit einer Studiendauer von 24 Wochen. Dabei handelt es sich um eine multizentrische, offene, aktiv kontrollierte, dreiarmlige Phase-III-Studie zum Vergleich von Ixekizumab mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Methotrexat bzw. Fumarsäureester bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die zuvor noch keine systemische Therapie erhalten hatten. Etwa 40 % der eingeschlossenen Patienten waren vor Studieneinschluss mit einer Phototherapie vorbehandelt: bei ca. 14 % der Patienten erfolgte eine Vortherapie mit Psoralen und Ultraviolett A-Licht (PUVA; sog. Photochemotherapie) und bei 22 % der Patienten war eine Vorbehandlung mit UV-B durchgeführt worden. Bei 6 % der in Studie RHBZ eingeschlossenen Patienten ist unklar, welche Form der Phototherapie-Vorbehandlung sie erhalten hatten. Aus diesem Grund wird nicht die Gesamtpopulation der Studie RHBZ der Bewertung zu Grunde gelegt. Basis der Nutzenbewertung ist unter Berücksichtigung des erstellten Addendums die Photochemotherapie-naive Teilpopulation der Studie RHBZ (ca. 80 % der eingeschlossenen Patienten). In der vorliegenden Nutzenbewertung werden die Auswertungen der Photochemotherapie-naiven Teilpopulation für den</p>

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co.KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>ßige Vergleichstherapie Fumarsäureester oder Ciclosporin oder Methotrexat oder Phototherapie (Balneophototherapie, orale PUVA, NB-UVB) fest. Laut Studienprotokoll war eines der Ausschlusskriterien eine Phototherapie innerhalb von 4 Wochen zu Baseline. Eine generelle in der Vergangenheit liegende Phototherapie war jedoch nicht als Ausschlusskriterium definiert. Bei der Dossierbewertung von Secukinumab vom 1.6.2017 war die Phototherapie (z.B. UVA, UVB, Balneophototherapie ohne Psoralen oder andere UV-verstärkende Badezusätze) bis maximal 2 Wochen vor Randomisierung eine erlaubte Vorbehandlung und die Studie wurde vom IQWiG für die Fragestellung A als relevant angesehen. Im Sinne eines konsistenten Vorgehens wäre es angemessen, auch bei der Dossierbewertung von Ixekizumab diesen Anteil der Patienten, der bereits vor Studieneinschluss eine Phototherapie erhielt, als relevant für die Fragestellung A anzusehen.</p>	<p>Ixekizumab- sowie Fumarsäureester-Arm der Studie abgebildet.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Keine Stellungnahme

Literaturverzeichnis

1. PsoBest-Register. Zwischenauswertung, Datenstand 31.12.2014.
2. Menter et al. Five-year analysis from the ESPRIT 10-year postmarketing surveillance registry of adalimumab treatment for moderate to severe psoriasis. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2015;410-9.
3. Gottlieb AB, Kalb RE, et al. Safety observations in 12095 patients with psoriasis enrolled in an international registry (PSOLAR): experience with infliximab and other systemic and biologic therapies. *J Drugs Dermatol*. 2014;13(12):1441-8.
4. Mattei PL, Corey KC, et al. Psoriasis Area Severity Index (PASI) and the Dermatology Life Quality Index (DLQI): the correlation between disease severity and psychological burden in patients treated with biological therapies. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2014;28(3):333-7.
5. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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. vom 27. November 2015.
6. AbbVie Ltd. Fachinformation Humira® 40mg/ 0,4ml Injektionslösung in Fertigspritze. Stand: April 2017.
7. Reich K, Domm S, et al. Methotrexate therapy in dermatology. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2012;10(5):363-70.
8. Nast A, Boehncke, W. H., Mrowietz, U., et al. S3 - Leitlinie zur Therapie der Psoriasis vulgaris - Update 2011 2011. Verfügbar unter: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/013-001I_S3_Psoriasis_vulgaris_Therapie_01_abgelaufen.pdf. [Zugriffsdatum: 08.06.2017].

5.3 Stellungnahme: Janssen-Cilag GmbH

Datum	21.06.2017
Stellungnahme zu	Ixekizumab/Taltz®
Stellungnahme von	Janssen-Cilag GmbH Johnson & Johnson Platz 1 41470 Neuss

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Vorbemerkung Der von Janssen-Cilag vertriebene Antikörper Ustekinumab, ein humaner monoklonaler IgG1κ-Antikörper gegen Interleukin 12/23, ist für die Behandlung der moderaten bis schweren chronischen Plaque Psoriasis (PsO) zugelassen. (1) Zusätzlich zieht der pharmazeutische Unternehmer Lilly als zweckmäßige Vergleichstherapie das Janssen-Cilag Arzneimittel Ustekinumab heran. Vor diesem Hintergrund ist Janssen berechtigt zur Stellungnahme in dem Verfahren zur frühen Nutzenbewertung von Ixekizumab und nimmt wie folgt Stellung.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
IQWiG Bewertung S. 4, ab Zeile 15	<p>Janssen nimmt im Folgenden zur Nicht-Berücksichtigung der RHBZ Studie Stellung:</p> <p>Anmerkung durch das IQWiG Abschnitt „Ergebnisse für Fragestellung A: Patienten mit Plaque Psoriasis, die für eine systemische Therapie geeignet sind“:</p> <p>Das IQWiG berücksichtigt die RHBZ Studie nicht für die Nutzenbewertung der Population A (Patienten mit Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie geeignet sind), da 40% der Patienten bereits vor Studieneinschluss eine Phototherapie erhalten haben und begründet im Weiteren, dass die Phototherapie eine systemische Therapie sei.</p> <p>Position Janssen-Cilag: Die Janssen-Cilag GmbH folgt nicht der Beurteilung des IQWiG. Der Einschluss von Patienten mit einer Phototherapie in der Vorbehandlung in die RHBZ Studie ist aus den folgenden Gründen gerechtfertigt und der Versorgungsrealität entsprechend.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bei einer Phototherapie handelt es sich, an- 	<p>Gemäß Zulassung sind jene Patienten vom Anwendungsgebiet umfasst, die für eine systemische Therapie in Frage kommen; dies schließt den Einsatz von phototherapeutischen Verfahren im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht aus, auch wenn diese nicht den systemischen Therapien zugeordnet werden. Unter Abwägung des Nutzen-Schaden-Verhältnisses in Verbindung mit patientenindividuellen Faktoren sowie Krankheitsverläufen stellen nach ärztlicher Maßgabe phototherapeutische und photochemotherapeutische Verfahren in Form der Balneophototherapie, orale PUVA- bzw. NB-UV-B-Bestrahlung mögliche und geeignete Therapieoptionen dar. Patientenindividuell kann es auch in Einzelfällen angezeigt sein, betroffene Hautareale mit phototherapeutischen Verfahren ergänzend zu einer systemischen Therapie zu behandeln (soweit dies gemäß Fachinformation nicht kontraindiziert ist). Im Rahmen einer Studie</p>

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beige-fügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>ders als bei einer systemischen Therapie, um eine rein topische und lokale Behandlung der Psoriasis. Auch unter Verwendung von oralem Psoralen wird die Wirkung auf Beschwerden rein topisch erzielt, da Psoralen die Haut für eine UV-Bestrahlung empfindlicher macht, aber darüber hinaus keine therapeutischen oder pharmakologischen Effekte wie eine systemische Behandlung mit Fumarsäureester oder MTX hat. (2-4) Der Effekt einer Phototherapie wird somit über die Haut erreicht – vergleichbar mit einer topischen Behandlung.</p> <p>Der G-BA sowie auch das IQWiG führen Phototherapie immer separiert zu systemischen Therapien auf, siehe:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Gemeinsamer Bundesausschuss Nutzenbewertungsverfahren zu den Wirkstoffen Secukinumab und Ixekizumab: „Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische und/ oder Phototherapie geeignet sind.“ (5, 6) ○ IQWiG, Gesundheitsinformationen.de 	<p>könnte eine solche Option in beiden Armen eingesetzt werden. Demnach kommen diese Verfahren als zweckmäßige Vergleichstherapie im Anwendungsgebiet in Betracht.</p> <p>Basis der Nutzenbewertung für Patientenpopulation A ist die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegte randomisierte, kontrollierte Studie RHBZ mit einer Studiendauer von 24 Wochen. Dabei handelt es sich um eine multizentrische, offene, aktiv kontrollierte, dreiarmlige Phase-III-Studie zum Vergleich von Ixekizumab mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Methotrexat bzw. Fumarsäureester bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die zuvor noch keine systemische Therapie erhalten hatten. Etwa 40 % der eingeschlossenen Patienten waren vor Studieneinschluss mit einer Phototherapie vorbehandelt: bei ca. 14 % der Patienten erfolgte eine Vortherapie mit Psoralen und Ultraviolett A-Licht (PUVA; sog. Photochemotherapie) und bei 22 % der Patienten war eine Vorbehandlung mit UV-B durchgeführt worden. Bei 6 % der in Studie RHBZ einge-</p>

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beige-fügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>- Behandlung Schuppenflechte (Psoriasis):</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ „Lichttherapie: Dabei werden die Plaques mit ultraviolettem Licht (UV-Licht) bestrahlt. Das UV-Licht hemmt die Entzündung in der Haut und verlangsamt die Zellteilung. Manchmal werden dabei Medikamente eingesetzt, die die Haut lichtempfindlicher machen (Psoralene). Eine Lichttherapie eignet sich vor allem für Menschen, die eine mittelschwere oder schwere Psoriasis haben und bei denen eine äußerliche Behandlung allein nicht ausreicht.“ (3) ▪ „Medikamente zum Einnehmen oder Spritzen: Sie kommen bei mittelschwerer und schwerer Psoriasis infrage. Die Medikamente hemmen die Abwehrreaktionen des Immunsystems. 	<p>geschlossenen Patienten ist unklar, welche Form der Phototherapie-Vorbehandlung sie erhalten hatten. Aus diesem Grund wird nicht die Gesamtpopulation der Studie RHBZ der Bewertung zu Grunde gelegt. Basis der Nutzenbewertung ist unter Berücksichtigung des erstellten Addendums die Photochemotherapie-naive Teilpopulation der Studie RHBZ (ca. 80 % der eingeschlossenen Patienten). In der vorliegenden Nutzenbewertung werden die Auswertungen der Photochemotherapie-naiven Teilpopulation für den Ixekizumab- sowie Fumarsäureester-Arm der Studie abgebildet.</p>

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beige-fügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Häufig eingesetzte Mittel sind Methotrexat (MTX), Fumarsäureester, Apremilast und sogenannte Biologika.“ (3)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Der Einsatz von Phototherapien wird oftmals vor dem Einsatz von systemischen Therapien empfohlen. Als Beispiel zu nennen ist u.a. die Seite Gesundheitsinformationen.de: „Bei mittelschwerer bis schwerer Psoriasis kann eine zusätzliche Behandlung nötig sein. Oft versucht man zunächst, die Schuppenflechte mit UV-Licht zu behandeln. Wenn auch die Lichttherapie nicht hilft, kommen Medikamente zum Einnehmen oder Spritzen infrage. Man spricht dann von einer systemischen Therapie, da die Mittel in den Blutkreislauf gelangen und im ganzen Körper wirken.“ (3) Diese Aussage lässt auch darauf schließen, dass das IQWiG die Phototherapie von den systemischen Therapien abgrenzt und diese als Behandlungsoption noch vor dem Einsatz von systemischen Therapien sieht. Auch das NICE empfiehlt die Behandlung von Phototherapie vor dem Einsatz von systemischen Therapien: 	

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<ul style="list-style-type: none">○ wenn eine Psoriasis nicht mit topischer Therapie kontrolliert werden kann und○ die Psoriasis einen beträchtlichen Einfluss auf das physische, psychische oder soziale Wohlergehen hat und○ eines oder mehrere der folgenden Punkte zutreffen:<ul style="list-style-type: none">▪ eine umfangreiche Psoriasis (zum Beispiel mehr als 10% der Körperoberfläche sind betroffen oder PASI > 10) oder▪ die Psoriasis lokalisiert ist und mit maßgeblichem Funktionsverlust und/oder hohem Leidensdruck verbunden ist (zum Beispiel schwere Nagelbeteiligung oder Beteiligung von Körperstellen mit starkem Einfluss auf die Lebensqualität) oder▪ wenn Phototherapie nicht gewirkt hat, nicht verwendet wer-	

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beige-fügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>den kann oder nach der Therapie zu einem schnellen Rückfall geführt hat (definiert als Verschlechterung der Krankheitsschwere um 50% innerhalb von 3 Monaten). (7)</p> <p>Laut der amerikanischen Leitlinie werden grundsätzlich systemische nicht-biologische Therapien eingesetzt, wenn die Psoriasis für eine topische Therapie zu großflächig ist (Body Surface Area (BSA) > 10%) oder wenn Patienten auf eine topische Therapie und eine Phototherapie nicht angesprochen haben. Aber auch bei Patienten mit einem BSA <5% und einem starken negativen Einfluss auf die Lebensqualität sei eine systemische Therapie geeignet. (8)</p> <ul style="list-style-type: none">• Die Exposition von Patienten gegenüber UVA und UVB Strahlung ist im Alltag nicht hinreichend kontrollierbar. Medizinische Bestrahlung wird zwar ausschließlich vom Arzt verschrieben, aber Patienten mit einer Psoriasis können „Sonnenstrahlung“ zur Selbsttherapie nutzen, z.B. indem sie zur Linderung ihrer	

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beige-fügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Beschwerden gezielt Luftkurorte oder Solarien aufsuchen. (9-13) Dies kann gänzlich außerhalb der ärztlichen Kontrolle stattfinden. Es ist darum davon auszugehen, dass Patienten bei Einschluss in die RHBZ Studie unterschiedlichsten UV-Strahlendosen ausgesetzt waren – ungeachtet ob ärztlich verordnet oder nicht.</p> <p>Es ist belegt, dass Heliotherapie auch in mittleren Breitengraden wie in Deutschland im Alltag wirksam ist. (14) Es ist insofern unerheblich, ob die Patienten eine ärztlich kontrollierte Phototherapie oder eine Selbsttherapie mit Sonneneinstrahlung durchführten. In beiden Fällen gibt es einen lokalen immunsuppressiven Effekt. Somit war vermutlich jeder in die Studie einzuschließende Psoriasis-Patient bereits UV-Strahlung ausgesetzt – entweder ärztlich verordnet, im Alltag.</p> <p>Würden die mit einer ärztlich kontrollierten Phototherapie vortherapierten Patienten von der Teilnahme an der RHBZ Studie ausgeschlossen, wäre dieser Ausschluss ungerechtfertigt, da diese Patienten sich bezüglich des lokalen immunsuppressiven Effekts der</p>	

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beige-fügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>UV-Strahlung nicht maßgeblich von den selbsttherapierten Patienten unterscheiden.</p> <ul style="list-style-type: none"> Die Versorgungsrealität in Deutschland wäre mit einem Ausschluss jeglicher Patienten mit einer Phototherapie in der Vorbehandlung nicht mehr abgebildet, da viele Ärzte eine Phototherapie indizieren, bevor sie eine systemische Therapie einsetzen. <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Die Studie RHBZ sollte für die Nutzenbewertung von Ixekizumab in der Patientenpopulation A (Patienten mit Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie geeignet sind) berücksichtigt werden, da die eingeschlossenen Patienten gemäß den Einschlusskriterien die für die Fragestellung relevante Patientenpopulation A abbilden.</p>	
IQWiG Bewertung S.43, Z. 9 f	<p>Janssen nimmt im Folgenden zur Patientenrelevanz des PASI 75 und PASI 90 Stellung:</p> <p>Anmerkung durch das IQWiG: <i>„Die Ergebnisse zum PASI 90 bzw. PASI 75 (Response) werden ergänzend dargestellt und nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.“</i></p>	<p>vgl. Kommentierung der Stellungnahme von Lilly Deutschland GmbH</p> <p>Für die vorliegende Nutzenbewertung wurden zwei Operationalisierungen des PASI herangezogen. Zum einen die Zeit bis zum Erreichen des PASI 75, 90</p>

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beige-fügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Position Janssen-Cilag:</p> <p>Der Psoriasis Area and Severity Index (PASI) ist ein valides Instrument für die Erhebung und Bewertung des Schweregrades der Psoriasis in der Endpunktkategorie Morbidität. Die Verbesserung des PASI bildet in verschiedenen Operationalisierungen, wie z.B. eine 90%-ige Verbesserung als PASI 90, das Ansprechen auf eine Therapie adäquat ab. (15)</p> <p>Neben dem PASI 100, auf dessen Basis in der vorliegenden Nutzenbewertung durch das IQWiG ein Zusatznutzen abgeleitet wird, (16) sind ebenso der PASI 90 als auch der PASI 75 als patientenrelevant einzustufen.</p> <p>Folgende Argumente unterstützen die Patientenrelevanz des PASI 75 und 90:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ In der S3 Leitlinie zur „Therapie der Psoriasis vulgaris“ wird eine mindestens 75%ige Verbesserung des PASI (PASI75) als klinisch und für den Patienten relevanter Parameter bei der Beurteilung der Wirksamkeit eines Medikaments angesehen. (17) ▪ Die European Medicines Agency (EMA) definiert den PASI 90 als Grenzwert für einen 	<p>oder 100 und zum anderen der Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des PASI-Scores vom Studienbeginn zu Woche 24 um jeweils 100 % (PASI 100), 90 % (PASI 90) und 75 % (PASI 75).</p> <p>Eine PASI 75- bzw. PASI 90-Response wird als patientenrelevant gewertet und für die Nutzenbewertung berücksichtigt.</p>

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beige-fügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Behandlungserfolg in der Indikation Psoriasis. Ebenso wird auch der PASI 75 als Maß für eine Response bei Studien, die Patienten mit schwerer Psoriasis einschließen, akzeptiert (15) Unterstützend bezeichnen Ryan et al. den PASI 90 als Parameter für ein optimales Ansprechen, v.a. bei neueren Therapieoptionen, die eine hohe Effektivität haben. (18)</p> <p>Abschließend hat der G-BA die Endpunkte PASI 75 und PASI 90 in der ersten Nutzenbewertung zu Secukinumab (Vorgangsnummer 2015-06-01-D-167) unter der Endpunktkategorie Morbidität als Response-Maß dargestellt. Bereits hier wurde durch den G-BA eine „Verbesserung des PASI 75 bzw. PASI 90 [...] per se als patientenrelevant“ bewertet und auf Basis von Daten zu diesen beiden Endpunkten auch ein Zusatznutzen von Secukinumab im Vergleich zu Ustekinumab abgeleitet. (19)</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>PASI 75 und PASI 90 stellen einen validen patientenrelevanten Endpunkt in der Endpunktkategorie Morbidität dar. Aus diesem Grund sollten diese in der</p>	

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beige-fügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Nutzenbewertung als patientenrelevante Endpunkte zur Ableitung eines Zusatznutzens gegenüber der zVT herangezogen werden.	

Literaturverzeichnis

1. Janssen-Cilag GmbH. STELARA® 45 mg/90 mg Injektionslösung STELARA® 45 mg/90 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze 2016. Available from: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/020726>.
2. Galderma Laboratorium GmbH. Fachinformation Meladinine 10mg Tabletten 2008 [25.06.2016]. Available from: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/004790>.
3. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Gesundheitsinformationen.de - Schuppenflechte (Psoriasis) 2017 [20.06.2017]. Available from: <https://www.gesundheitsinformation.de/schuppenflechte-psoriasis.2325.de.html>.
4. Menter A, Korman NJ, Elmetts CA, Feldman SR, Gelfand JM, Gordon KB, et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis Section 5. Guidelines of care for the treatment of psoriasis with phototherapy and photochemotherapy. Journal of the American Academy of Dermatology. 2010 (62):114-35.
5. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Secukinumab (Erneute Nutzenbewertung) - Zweckmäßige Vergleichstherapie 2017 [20.06.2017]. Available from: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/280/#tab/zweckmaessige-vergleichstherapie>.
6. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Ixekizumab - Zweckmäßige Vergleichstherapie 2017 [20.06.2017]. Available from: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/279/#tab/zweckmaessige-vergleichstherapie>.
7. NICE. NICE guidelines [CG153] Psoriasis: assessment and management 2012 [20.06.2017]. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg153/chapter/1-Guidance>.
8. Menter A, Korman NJ, Elmetts CA, Feldman SR, Gelfand JM, KB G. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: section 4. Guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with traditional systemic agents. J Am Acad Dermatol. 2009;61(3):451-85.
9. Psoriasis-Netz. Sonnenschutz bei Schuppenflechte 2007 [20.06.2017]. Available from: <http://www.psoriasis-netz.de/alltag/sonnenschutz-bei-schuppenflechte.html>.
10. Psorinfo. Vorbereitung auf den Sommer o.J. [20.06.2017]. Available from: <http://www.psorinfo.de/Vorbereitung-auf-den-Sommer.aspx?ID=174>.
11. Robert Koch Institut. Gesundheitsberichterstattung des Bundes Heft 11 Schuppenflechte 2002 [20.06.2017]. Available from: <http://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsT/schuppenflechte.html?nn=2370692>.
12. Selbsthilfegruppe Neurodermitis und Psoriasis Ostheim v. d. Rhön. Totes Meer bei Psoriasis oder Neurodermitis 2016 [20.06.2017]. Available from: <http://www.shgostheim.de/klimareise/>.
13. Süddeutsche Zeitung. Hautkrankheiten im Überblick Schuppenflechte - Wenn sich die Haut zu schnell erneuert 2013 [20.06.2017]. Available from: <http://www.sueddeutsche.de/gesundheit/hautkrankheiten-im-ueberblick-schuppenflechte-wenn-sich-die-haut-zu-schnell-erneuert-1.1664359>
14. Krzyscin JW, Jaroslowski J, Rajewska-Wiech B, Sobolewski PS, Narbutt J, Lesiak A, et al. Effectiveness of heliotherapy for psoriasis clearance in low and mid-latitudinal regions: a theoretical approach. J Photochem Photobiol B. 2012 Oct 3;115:35-41. PubMed PMID: 22819260.

15. European Medicines Agency. GUIDELINE ON CLINICAL INVESTIGATION OF MEDICINAL PRODUCTS INDICATED FOR THE TREATMENT OF PSORIASIS 2004 [20.06.2017]. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC50003329.pdf.
16. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG Berichte - Nr. 514 Ixekizumab (Plaque Psoriasis)- Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V 2017 [20.06.2017]. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1819/2017-03-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Ixekizumab-D-275.pdf.
17. Nast A, Boehncke WH, Mrowietz U, Ockenfels HM, Philipp S, Reich K, et al. [S3-guidelines for the treatment of psoriasis vulgaris Update 2011]. J Dtsch Dermatol Ges. 2011 Jun;9 Suppl 2:S1-104. PubMed PMID: 21627770. S3-Leitlinie zur Therapie der Psoriasis vulgaris Update 2011.
18. Ryan C, Korman NJ, Gelfand JM, Lim HW, Elmetts CA, Feldman SR, et al. Research gaps in psoriasis: opportunities for future studies. Journal of the American Academy of Dermatology. 2014 Jan;70(1):146-67. PubMed PMID: 24126079.
19. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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 2015 [20.06.2017]. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3450/2015-11-27_AM-RL-XII_Secukinumab_2015-06-01-D167_TrG.pdf.

5.4 Stellungnahme: Almirall Hermal GmbH

Datum	22.Juni 2017
Stellungnahme zu	Ixekizumab/Taltz®
Stellungnahme von	Almirall Hermal GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Almirall Hermal GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Ixekizumab ist zugelassen zur Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie in Frage kommen [1]. Der pU reichte im Rahmen der frühen Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V ein Nutzendossier für die folgenden Teilanwendungsgebiete ein:</p> <p>A: „Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische und/oder Phototherapie geeignet sind.“</p> <p>B: „Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die auf andere systemische Therapien einschließlich Ciclosporin, Methotrexat oder PUVA (Psoralen und Ultraviolett A-Licht) nur unzureichend angesprochen haben, oder bei denen eine Kontraindikation oder Unverträglichkeit gegenüber solchen Therapien vorliegt.“</p> <p>Für beide Teilanwendungsgebiete legte der pU direkt-vergleichende Daten aus randomisierten klinischen Studien vor.</p>	
<p>1. Definition des Teilanwendungsgebiets A , Definition der zweckmäßigen Vergleichstherapie und Berücksichtigung der Phototherapie als zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>Das Teilanwendungsgebiet A hat der G-BA wie folgt definiert: „Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische und/oder Phototherapie geeignet sind“. Für diese</p>	<p><u>Patientenpopulation A</u></p> <p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Ixekizumab zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie in Frage kommen, ist:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Fumarsäureester oder Ciclosporin oder Methotrexat oder Photo-

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Patienten legt der G-BA folgende zweckmäßige Vergleichstherapie fest:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fumarsäureester oder Ciclosporin oder Methotrexat oder Phototherapie (Balneophototherapie, orale PUVA, NB-UVB) Die jeweilige Zulassung der Arzneimittel ist zu berücksichtigen. <p>Anmerkung zur Definition des Teilanwendungsgebiets:</p> <p>Die Zielpopulation gemäß zugelassenem Anwendungsgebiet von Secukinumab umfasst Patienten, die „für eine systemische Therapie in Frage kommen“ [2]. Diese Definition des Anwendungsgebiets ist nicht kongruent mit der Definition des Teilanwendungsgebiets A „für eine systemische und/oder Phototherapie geeignet sind“. Bei der vom G-BA vorgenommenen Umformulierung des Anwendungsgebiets handelt es sich damit um eine Ausweitung des Anwendungsgebiets, die im Verfahren der frühen Nutzenbewertung nicht zulässig ist.</p> <p>Definition der zweckmäßigen Vergleichstherapie</p> <p>Wie oben genannt, wird bei den Wirkstoffen, die für die zweckmäßige Vergleichstherapie aufgeführt werden, auf die jeweiligen Zulassungen der Arzneimittel hingewiesen. Dies geschieht vor dem Hintergrund, dass Methotrexat und Ciclosporin nur für Patienten mit schwerer Psoriasis zugelassen sind, bei denen eine herkömmliche Therapie nicht geeignet oder nicht wirksam ist und daher nur für einen Teil der Population des Teilanwendungsgebiets geeignet sind [3]. Allerdings werden</p>	<p>therapie (Balneophototherapie²⁴, orale PUVA, NB²⁵-UV-B)</p> <p>Die jeweilige Zulassung der Arzneimittel ist zu berücksichtigen.</p> <p><u>Patientenpopulation B</u></p> <p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Ixekizumab zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die auf andere systemische Therapien einschließlich Ciclosporin, Methotrexat oder PUVA (Psoralen und Ultraviolett A-Licht) nur unzureichend angesprochen haben, oder bei denen eine Kontraindikation oder Unverträglichkeit gegenüber solchen Therapien vorliegt, ist:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Adalimumab oder Infliximab oder Ustekinumab <p><u>Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 der Verfahrensordnung des G-BA:</u></p> <p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1</p>

²⁴ IQWiG-Abschlussbericht zur Balneophototherapie 2006

²⁵ Schmalband-UVB (311 nm)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>keine weiteren Angaben zum Einsatz der Phototherapie gemacht. Der Einsatz von nicht-medikamentösen Maßnahmen sollte leitliniengerecht erfolgen und somit z. B. Kontraindikationen berücksichtigen. Da sich die zweckmäßige Vergleichstherapie im Vergleich zum Verfahren mit der Vorgangsnummer 2015-06-01-D-167 geändert hat und eine „optimierte patientenindividuelle Therapie“ nicht mehr gefordert ist, müssen erst recht die Einschränkungen durch Zulassungstexte für zugelassene Medikamente, medizinische Leitlinien und Empfehlungen für den Einsatz nicht-medikamentöser Behandlungen berücksichtigt werden.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Für nichtmedikamentöse Maßnahmen muss ein Hinweis auf die Anwendung laut Leitlinien aufgenommen werden.</p> <p>Berücksichtigung der Phototherapie als zweckmäßige Vergleichstherapie:</p> <p>Vor dem Hintergrund der chronischen Natur der Erkrankung steht bei der Nutzenbewertung von Arzneimitteln zur Behandlung der Psoriasis die Langzeittherapie und nicht die Initial- bzw. Induktionstherapie im Fokus. Die Phototherapie wird jedoch von den für Deutschland relevanten Leitlinien für die Erhaltungsstherapie als „nicht indiziert“ bewertet bzw. wegen der Assoziation langfristiger unerwünschter Wirkungen mit der kumulativen UV-Dosis nicht für die Langzeittherapie empfohlen [4-6].</p> <p>Aus diesem Grund stellt die Phototherapie keine geeignete zweckmäßige Vergleichstherapie für die Nutzenbewertung in der Indikation Psoriasis dar, sofern keine Einschränkung auf die Induktionstherapie vorliegt und eine Langzeittherapie bewertet werden soll. Dies gilt für die</p>	<p>SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.</p> <p>Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO Kriterien zu berücksichtigen. Für die Herleitung der zVT wird auf die Tragenden Gründe verwiesen.</p> <p>Gemäß Zulassung sind jene Patienten vom Anwendungsgebiet umfasst, die für eine systemische Therapie in Frage kommen; dies schließt den Einsatz von phototherapeutischen Verfahren im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht aus, auch wenn diese nicht den systemischen Therapien zugeordnet werden. Unter Abwägung des Nutzen-Schaden-Verhältnisses in Verbindung mit patientenindividuellen Faktoren sowie Krankheitsverläufen stellen nach ärztlicher Maßgabe phototherapeutische und photochemotherapeutische Verfahren in Form der Balneophototherapie, orale PUVA- bzw. NB-UV-B-Bestrahlung mögliche und geeignete Therapieoptionen dar. Patientenindividuell kann es auch in Einzelfällen angezeigt sein, betroffene Hautareale mit phototherapeutischen Verfahren ergänzend zu einer systemischen Therapie zu behandeln (soweit dies gemäß Fachinformation nicht kontraindiziert ist). Im Rahmen einer Studie könnte eine solche Option in beiden Armen eingesetzt werden. Demnach kommen diese Verfahren als zweckmäßige Vergleichstherapie im Anwendungsgebiet in Betracht.</p>

Stellungnehmer: Almirall Hermal GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Phototherapien ohne und mit Verwendung von Photosensibilisatoren (Photochemotherapie).</p> <p>Zudem können die aufgelisteten Varianten der Phototherapie (Balneophototherapie, orale PUVA, NB-UVB) nicht alle zu den systemischen Therapien und damit als für dieses Teilanwendungsgebiet zweckmäßige Vergleichstherapie gezählt werden.</p> <p>Der G-BA listet in den zugehörigen „Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie“ unter systemischen Therapien nur systemisch-medikamentöse Therapien auf. Die Phototherapien sind unter nicht-medikamentösen Behandlungen aufgeführt. Nur die Photochemotherapie (orale Form der PUVA oder Balneophototherapie mit Psoralen) kann auf Grund ihrer medikamentösen Komponente als systemische Therapie eingestuft werden. Die anderen Varianten der Phototherapie (NB-UVB, aber auch UVA, UVB, Balneophototherapie ohne Psoralen) sind als eigenständiger Therapieansatz ähnlich der topischen Therapie anzusehen. Dabei spielt eine mögliche systemische Wirkung eine untergeordnete Rolle. Auch bei Topika ist eine systemische Wirkung nie ausgeschlossen, wenn auch oftmals als Nebenwirkung eingeordnet.</p> <p>In der aktuellen europäischen S3-Leitlinie zur systemischen Behandlung der Psoriasis vulgaris von 2015 („European S3-Guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris“) werden systemische Therapien wie folgt klassifiziert [4]:</p> <ul style="list-style-type: none">• Konventionelle Therapien (Acitretin, Ciclosporin, Fumarsäureester, Methotrexat)• Biologische Therapien (Adalimumab, Etanercept, Infliximab,	

Stellungnehmer: Almirall Hermal GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Ustekinumab, Biosimilars)</p> <p>Phototherapie ist als eigenständige Therapieform bei der Bewertung der systemischen Therapien in der europäischen Leitlinie nicht eingeschlossen, sondern nur als Begleittherapie zu oralen oder parenteralen Systemtherapien der Psoriasis diskutiert. Die deutsche S3-Leitlinie zur Therapie der Psoriasis vulgaris [5] differenziert die vorhandenen Therapieoptionen nach:</p> <ul style="list-style-type: none">• Basistherapie• Topische Therapie (Calcineurin-Inhibitoren, Dithranol, Glukokortikosteroide, Steinkohlenteer, Tazaroten, Vitamin D3 und Analoga)• Phototherapie• Systemische Therapie (Adalimumab, Ciclosporin, Etanercept, Fumarsäureester, Infliximab, Methotrexat, Retinoide, Ustekinumab) <p>Auch in der deutschen Patientenleitlinie werden die Phototherapien unter „Licht- und Klimatherapie“ zusammengefasst und von den „äußerlichen (topischen)“ und „innerlichen (systemischen)“ Therapien unterschieden [7].</p> <p>Die Leitlinien behandeln somit die Phototherapie übereinstimmend als eigenständige Therapieform, die alternativ zu oder in Kombination mit der systemischen Therapie eingesetzt wird.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Die Definitionen der Teilanwendungsgebiete sind in Übereinstimmung mit dem Wortlaut der Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels umzuformulieren. Die Phototherapie ist als Bestandteil der zweckmäßigen</p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Vergleichstherapie zu streichen. Allenfalls die PUVA ist als Photochemotherapie als systemische Therapie zu betrachten, sollte aber aufgrund einer fehlenden Empfehlung zur Langzeittherapie ebenfalls aus der zweckmäßige Vergleichstherapie gestrichen werden.</p>	
<p>2. Berücksichtigung von Etanercept als zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>Für das Teilanwendungsgebiet B: „Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die auf andere systemische Therapien einschließlich Ciclosporin, Methotrexat oder PUVA (Psoralen und Ultraviolett A-Licht) nur unzureichend angesprochen haben, oder bei denen eine Kontraindikation oder Unverträglichkeit gegenüber solchen Therapien vorliegt“, legt der G-BA folgende zweckmäßige Vergleichstherapie fest:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Adalimumab oder Infliximab oder Ustekinumab <p>Anmerkung:</p> <p>Der G-BA schließt Etanercept, welches ebenfalls eine Zulassung für dieses Teilanwendungsgebiet hat [8] und auch im Versorgungsalltag eine relevante Rolle spielt [9], aus der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus. Als Begründung hierfür verweist der G-BA auf die für die Nutzenbewertungen von Secukinumab und Ixekizumab durchgeführten Recherchen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie [10, 11]. Diese basieren auf Beschlüssen des G-BA, systematischen Reviews und Behandlungsleitlinien für die Psoriasis. Ein Großteil der erwähnten Evidenz basiert hierbei auf Studiendaten zur Induktionsphase (Wochen 10-16). Lediglich drei Studien vergleichen Etanercept über mindestens 24 Wochen gegen Placebo oder einen aktiven Komparator [12-14]. Von diesen besitzt zudem die PIECE-Studie [12] mit maximal 25 Patienten pro Behandlungsarm eine sehr geringe Aussagekraft und auf Grund der</p>	<p>Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO Kriterien zu berücksichtigen. Für die Herleitung der zVT wird auf die Tragenden Gründe verwiesen.</p> <p>Bei Betrachtung der aktuellen, aggregierten Evidenz wurde abgeleitet, dass der TNF-a-Antagonist Etanercept gegenüber den anderen in dieser Indikation zugelassenen Biologika zum derzeitigen Stand der medizinischen Erkenntnisse in der Wirksamkeit unterlegen und somit nicht als gleichermaßen zweckmäßig anzusehen ist.</p>

Stellungnehmer: Almirall Hermal GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>nur einfachen Verblindung auch ein hohes Verzerrungspotential.</p> <p>Die Evidenzlage zum Vergleich der Wirksamkeit der Biologika in der Erhaltungstherapie ist also insgesamt schwach. Reviews, die die Induktions- und Erhaltungstherapie separat bewerten, kommen zu dem Ergebnis, dass ein Ranking der Biologika für die Erhaltungstherapie auf Basis der verfügbaren Evidenz nicht möglich ist [15, 16], oder sehen keine Unterschiede hinsichtlich der Wirksamkeit der Biologika in der Langzeittherapie, wie z.B. im systematischen Review von Reich et al., der in den Recherchen des G-BA zitiert wird [17]. Ein systematischer Review von Beobachtungsstudien aus dem klinischen Alltag zeigt ebenfalls eine vergleichbare Wirksamkeit der verschiedenen Biologika [18].</p> <p>Dementsprechend nehmen auch die zitierten Leitlinien [4, 5, 19] kein Ranking bezüglich der Reihenfolge der Verordnung von Etanercept, Adalimumab, Ustekinumab und Infliximab, bei der Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die auf andere systemische Therapien einschließlich Ciclosporin, Methotrexat oder PUVA (Psoralen und Ultraviolett A -Licht) nur unzureichend angesprochen haben, oder bei denen eine Kontraindikation oder Unverträglichkeit gegenüber solchen Therapien vorliegt, vor.</p> <p>Aufgrund der Tatsache, dass der G-BA zum Nachweis eines Zusatznutzen für die chronische Erkrankung Psoriasis nur Studien mit einer Mindestlaufzeit von 24 Wochen akzeptiert, sollte auch der Ausschluss von Etanercept als zweckmäßige Vergleichstherapie nur auf Basis von Evidenz aus Studien mit einer solchen Laufzeit erfolgen.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie für das Teilanwendungsgebiet B: "Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die auf andere systemische Therapien einschließlich Ciclos-</p>	

Stellungnehmer: Almirall Hermal GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>porin, Methotrexat oder PUVA (Psoralen und Ultraviolett A-Licht) nur unzureichend angesprochen haben, oder bei denen eine Kontraindikation oder Unverträglichkeit gegenüber solchen Therapien vorliegt“ sollte lauten:</p> <ul style="list-style-type: none">• Adalimumab oder Infliximab oder Ustekinumab oder Etanercept	
<p>3. Berücksichtigung der Initialtherapie bei der Kostendarstellung</p> <p>Der pU berücksichtigt bei der Berechnung der Arzneimittelkosten ausschließlich die anfallenden Kosten im Rahmen der Erhaltungstherapie, da die Plaque-Psoriasis eine chronische Erkrankung mit kontinuierlichem Therapiebedarf darstellt.</p> <p>Anmerkung:</p> <p>Die meisten für die Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische und/oder Phototherapie geeignet sind, zugelassenen Medikamente werden in der Initial- und Erhaltungstherapie unterschiedlich dosiert [20-25]. Die Berechnung der Jahrestherapiekosten sollte daher auch die abweichenden Dosierungen während der Initialtherapie berücksichtigen.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Im Sinne einer adäquaten Darstellung der Therapiekosten ist die zusätzliche Berücksichtigung der Initialtherapie sinnvoll. Die Kosten sind deshalb für das erste Therapiejahr und die Folgejahre getrennt darzustellen.</p>	<p>Generell bleiben initiale Induktionsschemata für die Kostendarstellung unberücksichtigt, da es sich bei der vorliegenden Indikation um eine chronische Erkrankung mit kontinuierlichem Therapiebedarf handelt und nach initialer Titration keine erneute Titration bzw. Dosisanpassung erforderlich ist.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Almirall Hermal GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S.11	<p>1. Eignung der Patientenpopulation der Studie RHZB für die Nutzenbewertung im Teilanwendungsgebiet A</p> <p>Das IQWiG merkt zur Patientenpopulation der Studie RHZB an, dass 40 % der Patienten bereits vor Studieneinschluss eine Phototherapie erhalten hatten, etwa 14 % der Patienten eine PUVA- und ca. 22 % eine UVB-Behandlung. Für 6 % der Patienten sei unklar, welche Form der Phototherapie sie erhalten hatten. Mit der Begründung, dass „<i>die Phototherapie zu den systemischen Therapien gezählt wird</i>“, sei „<i>ein Großteil der Patienten bereits mit einer systemischen Therapie vorbehandelt</i>“. Aus diesem Grund erachtet das IQWiG die vorgelegten Ergebnisse der Studie RHZB für die Bewertung des Zusatznutzens von Ixekizumab als nicht geeignet.</p> <p>Anmerkung:</p> <p>Hierbei handelt es sich um eine Inkongruenz der Nutzenbewertungen von Ixekizumab (IQWiG-Bericht Nr. 514) und Secukinumab (IQWiG-Bericht Nr. 515, erneute Nutzenbewertung auf Grund neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse) bei der Bewertung der Studienpopulationen hinsichtlich der erlaubten Vorbehandlungen. In Letzterer ist unter Punkt 2.3.2 <i>Studiencharakteristika</i> in Tabelle 7 als erlaubte Vorbehandlung für Patienten der PRIME-Studie unter anderem aufgeführt: Phototherapie (z. B. UVA, UVB, Balneophototherapie ohne</p>	<p>Basis der Nutzenbewertung ist die vom pharmazeutischen Unternehmen vorgelegte randomisierte, kontrollierte Studie RHZB mit einer Studiendauer von 24 Wochen. Dabei handelt es sich um eine multizentrische, offene, aktiv kontrollierte, dreiarmlige Phase-III-Studie zum Vergleich von Ixekizumab mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Methotrexat bzw. Fumarsäureester bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die zuvor noch keine systemische Therapie erhalten hatten. Etwa 40 % der eingeschlossenen Patienten waren vor Studieneinschluss mit einer Phototherapie vorbehandelt: bei ca. 14 % der Patienten erfolgte eine Vortherapie mit Psoralen und Ultraviolett A-Licht (PUVA; sog. Photochemotherapie) und bei 22 % der Patienten war eine Vorbehandlung mit UV-B durchgeführt worden. Bei 6 % der in Studie RHZB eingeschlossenen Patienten ist unklar, welche Form der Phototherapie-Vorbehandlung sie erhalten hatten. Aus diesem Grund wird nicht die Gesamtpopulation der Studie RHZB der Bewertung zu Grunde gelegt. Basis der Nutzenbewertung ist unter Berücksichtigung des erstellten Addendums die Photochemotherapie-naive Teilpopulation der Studie RHZB (ca. 80 % der eingeschlossenen</p>

Stellungnehmer: Almirall Hermal GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Psoralen oder andere UV-verstärkende Badezusätze) bis maximal 2 Wochen vor Randomisierung. Lediglich die Photochemotherapie (z. B. PUVA oder Balneophototherapie mit Psoralen oder anderen UV-verstärkenden Badezusätzen) wird als nicht erlaubte Vorbehandlung für die Patienten dieser Studie aufgelistet [26]. Trotz einer erlaubten Vorbehandlung mit Phototherapie, die der G-BA als zweckmäßige (und systemische) Vergleichstherapie aufführt, sieht das IQWiG die Patientenpopulation der PRIME-Studie für die Nutzenbewertung als geeignet an.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Bei der Nutzenbewertung im Teilanwendungsgebiet A sollten nur diejenigen Patienten von der Bewertung ausgeschlossen werden, die auf eine vorhergehende PUVA unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben, da diese Patienten dem Teilanwendungsgebiet B zuzuordnen sind. Sonstige Phototherapien sind, als nicht-systemische Vortherapien, für die Bewertung irrelevant.</p>	<p>Patienten). In der vorliegenden Nutzenbewertung werden die Auswertungen der Photochemotherapie-naiven Teilpopulation für den Ixekizumab- sowie Fumarsäureester-Arm der Studie abgebildet.</p>
S.42	<p>2. Berücksichtigung von PASI 75 und PASI 90 als patientenrelevante Endpunkte</p> <p>Das IQWiG erkennt die Endpunkte PASI 75 und 90 (Response) nicht als patientenrelevant an. Es begründet dies damit, dass eine teilweise Reduzierung des PASI-Score keine Rückschlüsse dazu gibt, wie belastend die verbleibenden Symptome für die Patienten</p>	<p>vgl. Kommentierung der Stellungnahme von Lilly Deutschland GmbH</p> <p>Für die vorliegende Nutzenbewertung wurden zwei Operationalisierungen des PASI herangezogen. Zum einen die Zeit bis zum Errei-</p>

Stellungnehmer: Almirall Hermal GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>sind.</p> <p>Anmerkung: Der G-BA widerspricht diesem Vorgehen in den tragenden Gründen zum Beschluss über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Secukinumab vom 27.11.2015 [3]. Hier zieht der G-BA zusätzlich zum PASI 100 (Remission) auch die PASI 75 und 90 (Response) für die Bewertung des Zusatznutzens hinzu und merkt dazu an: <i>„Eine Verbesserung des PASI 75 bzw. PASI 90 wird per se als patientenrelevant gewertet.“</i> Dies deckt sich mit den Aussagen, der deutschen S3-Leitlinie zur Therapie der Psoriasis vulgaris, die sowohl den PASI 75 als auch den PASI 90 als relevante Therapieziele anerkennt [5]. Auch die Europäische Leitlinie beschreibt PASI 75 als „clinically meaningful improvement,“ [4].</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Neben der Remission (PASI 100) sollten PASI 75 und PASI 90 als patientenrelevante Endpunkte bewertet werden.</p>	<p>chen des PASI 75, 90 oder 100 und zum anderen der Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des PASI-Scores vom Studienbeginn zu Woche 24 um jeweils 100 % (PASI 100), 90 % (PASI 90) und 75 % (PASI 75).</p> <p>Eine PASI 75- bzw. PASI 90-Response wird als patientenrelevant gewertet und für die Bewertung des Zusatznutzens herangezogen.</p>

Stellungnehmer: Almirall Hermal GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S.43	<p>3. Berücksichtigung des BSA als patientenrelevanten Endpunkt</p> <p>Das IQWiG streicht den Endpunkt BSA (Body Surface Area). Dies ist aus Sicht von Almirall nicht gerechtfertigt:</p> <p>Die BSA beschreibt die prozentuale Ausbreitung der Plaques und ist daher per se patientenrelevant. Die BSA wird in zahlreichen Studien als Endpunkt erhoben und gibt Auskunft über die Schwere der Erkrankung und die Betroffenheit des Patienten.</p> <p>Auch wenn andere Instrumente wie der PASI (Psoriasis Area Severity Index) als eine Dimension unter weiteren die betroffene Körperoberfläche mit erfassen, bilden sie andere Resultate ab.</p> <p>Der Hersteller gibt im Dossier ebenfalls an, dass der G-BA die BSA als patientenrelevant anerkennt. Hier handelt das IQWiG also gegen die Beratung des G-BA, die für den Hersteller maßgeblich ist.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Der Endpunkte BSA (Body Surface Area) ist als patientenrelevanter Endpunkt für die Nutzenbewertung heranzuziehen.</p>	<p>Die Morbidität wird in der vorliegenden Bewertung anhand von Remission (PASI 100), Response (PASI 75 bzw. PASI 90), krankheitsspezifischer Symptome (Erscheinungsfreiheit Gesicht/Hals, Genitalbereich sowie Nägel, Juckreiz, Hautschmerz) sowie des Gesundheitszustands dargestellt.</p>

Stellungnehmer: Almirall Hermal GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S.56	<p>4. Berücksichtigung von Biosimilars bei der Kostendarstellung</p> <p>Das IQWiG merkt an, dass für Infliximab die Kosten der günstigeren Biosimilars angesetzt werden sollen.</p> <p>Anmerkung:</p> <p>Auf Grund der fehlenden Evidenz zu den Biosimilars für Infliximab in der Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die auf andere systemische Therapien einschließlich Ciclosporin, Methotrexat oder PUVA (Psoralen und Ultraviolett A-Licht) nur unzureichend angesprochen haben, oder bei denen eine Kontraindikation oder Unverträglichkeit gegenüber solchen Therapien vorliegt, sollten diese auch nicht in der Darstellung der Jahrestherapiekosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie berücksichtigt werden.</p> <p>Biosimilars können sich produktionsbedingt vom Referenzarzneimittel unterscheiden und dadurch auch in ihrer Wirksamkeit, hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte in der Psoriasis.</p> <p>Deshalb gilt die gesetzliche Austauschpflicht gemäß Rahmenvertrag über die Arzneimittelversorgung nach §129 Absatz 2 SGB V nur für Bioidenticals und nicht für Biosimilars [27]. Bei den zugelassenen Präparaten Inflectra®, Remsima® und Flixabi® handelt es sich um Biosimilars zum Ursprungsprodukt Remicade® und nicht um Bioidenticals. Lediglich die Biosimilars Inflectra® und Remsima®</p>	<p>Die weiteren Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>Bei den Angaben zu den Jahrestherapiekosten handelt es sich um rechnerische Größen auf der Grundlage von regelhaften Dosierungsempfehlungen der Fachinformation. Entsprechend dem bei der Bestimmung der Jahrestherapiekosten zu berücksichtigenden Wirtschaftlichkeitsgebot nach § 12 SGB V wird für die Abbildung der Kosten rechnerisch für alle Arzneimittel die wirtschaftlichste Option gewählt, so dass bei Wirkstoffen, welche auch als Biosimilars erhältlich sind, ausschließlich diese als wirtschaftlichere Variante dargestellt werden.</p>

Stellungnehmer: Almirall Hermal GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>sind zueinander identisch und dürfen gemäß Anlage 1 zum Rahmenvertrag nach § 129 SGB V gegeneinander ausgetauscht werden [27].</p> <p>Solange daher keine direkt-vergleichenden Studien vorliegen, die die Austauschbarkeit von Biosimilars und den jeweiligen Originalen im Anwendungsgebiet belegen, ist eine Preisreferenzierung dieser durch den G-BA nicht zulässig.</p> <p>Die Biosimilars werden aktuell in der Versorgung der Psoriasis kaum eingesetzt, so dass auch keine ausreichenden Erfahrungen aus dem praktischen Alltag vorliegen und sich daher diese Produkte noch nicht im Alltag bewährt haben.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Bei der Darstellung der Kosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen für Infliximab die Kosten für das Originalprodukt Remicade® dargestellt werden.</p>	
S.61	<p>5. Darstellung der Kosten von Methotrexat</p> <p>Das IQWiG berücksichtigt bei der Kostendarstellung von Methotrexat lediglich die orale Darreichungsform.</p> <p>Anmerkung:</p> <p>Da Patienten in der Versorgungsrealität auch mit Methotrexat-Fertigspritzen behandelt werden, sind die Kosten, die der GKV entstehen, höher als bei ausschließlicher Berücksichtigung der kos-</p>	<p>Die weiteren Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>Generell wird mit der Darstellung der Festbeträge eine exemplarische Rechnung durchgeführt, da es regelhaft bei Wirkstoffen, die einer Festbetragsgruppe unterliegen, zu preislichen Abweichungen vom Festbetrag kommt.</p> <p>Für die Wirkstoffe Ciclosporin und Methotrexat besteht jeweils ein</p>

Stellungnehmer: Almirall Hermal GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>tengünstigeren oralen Methotrexat-Therapie. Die subkutane Gabe wird in der europäischen Leitlinie ebenfalls empfohlen [4]. Aus diesem Grund ist die zusätzliche Berücksichtigung der Kosten der parenteralen Therapie mit Methotrexat sachgerecht.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Bei der Darstellung der Jahrestherapiekosten mit Methotrexat müssen sowohl die orale als auch parenterale Darreichungsformen berücksichtigt werden.</p>	<p>Festbetrag. Mit den regelhaft gesetzlichen Rabatten erhalten die Krankenkassen gemäß § 130a Absatz 3b SGB V für patentfreie, wirkstoffgleiche Arzneimittel einen Abschlag von 10 % des Abgabepreises des pharmazeutischen Unternehmers ohne Mehrwertsteuer.</p>

Literaturverzeichnis

1. Lilly Deutschland GmbH (Februar 2017): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Ixekizumab (Taltz) - Modul 1 - Zusammenfassung der Aussagen im Dossier. [Zugriff: 08.06.2017]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1813/2017-02-24_Modul1_Ixekizumab.pdf.
2. Novartis Pharma GmbH (2015): Cosentyx 150mg Injektionslösung in einem Fertigpen; Fachinformation. Stand: April 2016 [Zugriff: 08.06.2017]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (November 2015): 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. [Zugriff: 08.06.2017]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3450/2015-11-27_AM-RL-XII_Secukinumab_2015-06-01-D167_TrG.pdf.
4. Nast A, Gisondi P, Ormerod A, Saiag P, Smith C, Spuls P, et al. (2015): European S3-Guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris–Update 2015–Short version–EDF in cooperation with EADV and IPC. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology; 29(12):2277-94.
5. Nast A, Boehncke W, Mrowietz U (2011): S3-Leitlinie zur Therapie der Psoriasis vulgaris–Update. J Dtsch Dermatol Ges; 10
6. Deutsche Dermatologische Gesellschaft (2015): S1-Leitlinie zur UV-Phototherapie und Photochemotherapie. [Zugriff: 15.09.2016]. URL: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/013-029l_S1_UV-Phototherapie_Photochemotherapie_2015-08.pdf.
7. Deutscher Psoriasis Bund e.V. (Juni 2014): Patientenleitlinie zur Behandlung der Psoriasis der Haut. [Zugriff: 21.06.2017]. URL: https://www.google.de/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&cad=rja&uact=8&ved=0ahUKEWjk_t-H-M7UAhUBchQKHxphB24QFggmMAA&url=http%3A%2F%2Fwww.awmf.org%2Fuplo ads%2Ftx_szleitlinien%2F013-001p_S3_Psoriasis_vulgaris_2014-06.pdf&usq=AFQjCNGcHQUNFQglvW_gSY7uJyCLH_58ew.
8. Pfizer Deutschland GmbH (2000): Enbrel 50mg Injektionslösung im Fertigpen; Fachinformation. Stand: April 2016 [Zugriff: 08.06.2017]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
9. Augustin M EA, von Kiedrowski R, Körber A, Maaßen D, Mrowietz U, Peter RU, Reich K, Strömer K, Thaçi D, Vanscheidt W, Wüstefeld M, Radtke MA (2017): Einsatz von Systemtherapeutika und Biologika in der leitliniengerechten Therapie der mittelschweren bis schweren Psoriasis vulgaris. [Zugriff: 08.06.2017]. URL: https://www.google.de/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&cad=rja&uact=8&ved=0ahUKEwiHnbvt_K3UAhXBsxQKHQUEB2EQFggmMAA&url=https%3A%2F%2Fwww.psonet.de%2Fwp-content%2Fuploads%2FPsoNet-Magazin-2017_4-Suppl.-1.pdf&usq=AFQjCNEqEfOk_S180qC_UTuM9bZumaalhw.
10. Gemeinsamer Bundesausschuss (April 2015): Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie und Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V Vorgang: 2015-06-01-D-167 Secukinumab. [Zugriff: 08.06.2017]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1109/Informationen%20zur%20zVT_Secukinumab.pdf.
11. Gemeinsamer Bundesausschuss (November 2016): Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie und Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V Vorgang:

Plaque Psoriasis. [Zugriff: 08.06.2017]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1820/2017-03-01_Informationen-zVT_Ixekizumab-D-275.pdf.

12. de Vries A, Thio H, de Kort W, Opmeer B, van der Stok H, de Jong E, et al. (2017): A prospective randomised controlled trial comparing infliximab and etanercept in patients with moderate to severe chronic plaque type psoriasis Psoriasis Infliximab versus Etanercept Comparison Evaluation, the PIECE study. *British Journal of Dermatology*;
13. Gottlieb AB, Matheson RT, Lowe N, Krueger GG, Kang S, Goffe BS, et al. (2003): A randomized trial of etanercept as monotherapy for psoriasis. *Archives of dermatology*; 139(12):1627-32.
14. Langley RG, Elewski BE, Lebwohl M, Reich K, Griffiths CE, Papp K, et al. (2014): Secukinumab in plaque psoriasis—results of two phase 3 trials. *New England Journal of Medicine*; 371(4):326-38.
15. Lucka TC, Pathirana D, Sammain A, Bachmann F, Rosumeck S, Erdmann R, et al. (2012): Efficacy of systemic therapies for moderate-to-severe psoriasis: a systematic review and meta-analysis of long-term treatment. *J Eur Acad Dermatol Venereol*; 26(11):1331-44.
16. Correr CJ, Rotta I, Teles Tde S, Godoy RR, Riveros BS, Garcia MM, et al. (2013): Efficacy and safety of biologics in the treatment of moderate to severe psoriasis: a comprehensive meta-analysis of randomized controlled trials. *Cad Saude Publica*; 29 Suppl 1:S17-31.
17. Reich K, Sinclair R, Roberts G, Griffiths CE, Tabberer M, Barker J (2008): Comparative effects of biological therapies on the severity of skin symptoms and health-related quality of life in patients with plaque-type psoriasis: a meta-analysis. *Current medical research and opinion*; 24(5):1237-54.
18. Zweegers J, Otero ME, van den Reek JM, van Lumig PP, Driessen RJ, Kievit W, et al. (2016): Effectiveness of Biologic and Conventional Systemic Therapies in Adults with Chronic Plaque Psoriasis in Daily Practice: A Systematic Review. *Acta Derm Venereol*; 96(4):453-8.
19. National Institute for Health and Care Excellence (NICE) (Oktober 2012): Psoriasis: assessment and management - Clinical guideline. [Zugriff: 08.06.2017]. URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg153#>.
20. Biogen GmbH (1994): Fumaderm initial / Fumaderm; Fachinformation. Stand: Januar 2016 [Zugriff: 08.06.2017]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
21. Novartis Pharma GmbH (Februar 1993): Sandimmun Weichkapseln; Fachinformation. Stand: September 2015 [Zugriff: 08.06.2017]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
22. Pfizer Deutschland GmbH (Januar 1985): Methotrexat (Lederle) Tabletten 2,5 mg; Fachinformation. Stand: Januar 2014 [Zugriff: 08.06.2017]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
23. Abbvie (September 2003): Humira 40 mg/0,8 ml Injektionslösung im Fertigpen; Fachinformation. Stand: Mai 2016 [Zugriff: 08.06.2017]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
24. Janssen (Januar 2009): Stelara 45 mg/90 mg Injektionslösung; Fachinformation. Stand: Oktober 2016 [Zugriff: 08.06.2017]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
25. MSD (August 1999): Remicade 100 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Fachinformation. Stand: Juni 2016 [Zugriff: 08.06.2017]. URL: <http://www.fachinfo.de>.

26. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (Juni 2017): Secukinumab (Plaque-Psoriasis) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (neue wissenschaftliche Erkenntnisse). [Zugriff: 08.06.2017]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1811/2017-03-01Nutzenbewertung-IQWiG_Secukinumab-D-276.pdf.
27. GKV-Spitzenverband, Deutscher Apothekerverband e.V. (2016): Rahmenvertrag über die Arzneimittelversorgung nach § 129 Absatz 2 SGB V in der redaktionellen Fassung vom 30. September 2016. [Zugriff: 12.06.2017]. URL: https://www.abda.de/fileadmin/assets/Vertraege/Rahmenvertrag_ueber_die_Arzneimittelversorgung_nach_Paragraf_129_Absatz_2_SGB_V_20160930.pdf.

5.5 Stellungnahme: LEO Pharma GmbH

Datum	<< 21. Juni 2017 >>
Stellungnahme zu	<< Ixekizumab / Taltz® >>
Stellungnahme von	<< LEO Pharma GmbH>>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: LEO Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die LEO Pharma GmbH ist das deutsche Tochterunternehmen der „LEO Pharma A/S“, die ihren Sitz in Ballerup, Dänemark, hat.</p> <p>LEO blickt auf eine lange Tradition als unabhängiges, forschendes Unternehmen zurück. Diese Tradition ermöglicht es LEO, innovative wirksame und sichere Produkte in den Bereichen Dermatologie (u.a. Psoriasis) und Thrombose zu entwickeln und zu vermarkten und damit letztendlich einen Beitrag zur Gesundheit und zum Verständnis für den Fortschritt der medizinischen Wissenschaft zu leisten.</p> <p>Im Gegensatz zu vielen anderen Pharmaunternehmen ist LEO als private Stiftung völlig unabhängig von fremden Kapitalinteressen. Die Gewinne bleiben im Unternehmen zum Nutzen von Forschung und Entwicklung in freier Entscheidung.</p> <p>Seit dem 1. Juni 2008 ist LEO Deutschland Mitglied des AKG e. V. (Arzneimittel und Kooperation im Gesundheitswesen) und setzt sich für ein transparentes und faires Unternehmensverhalten ein.</p> <p>LEO Pharma ist ein vom aktuellen Verfahren betroffenes Unternehmen und nimmt daher die Möglichkeit zur schriftlichen Stellungnahme wahr.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: LEO Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><u>Anmerkung 1:</u></p> <p><i>Nutzenbewertung des IQWiG zu Ixekizumab (Plaque Psoriasis) vom 30.05.2017</i></p> <p><i>Kapitel 2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung S.4 Ergebnisse für Fragestellung A: Patienten mit Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie geeignet sind.</i></p> <p><i>Zitat: "Die Studie RHBZ ist eine RCT, in die Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque Psoriasis eingeschlossen wurden, die zuvor, mit Ausnahme der Phototherapie, noch keine systemische Therapie erhalten hatten. Die Studie hat ein offenes, 3-armiges Design. Im Interventionsarm erhielten die Patienten Ixekizumab und in den beiden Vergleichsarmen entweder Methotrexat oder Fumarsäureester. Die randomisierte Studienphase betrug 24 Wochen. In der RHBZ – Studie hatten 40% der Patienten bereits vor Studieneinschluss eine Phototherapie erhalten. Etwa 14% der Patienten hatten eine PUVA – und ca. 22% eine UVB – Behandlung</i></p>	<p><u>Patientenpopulation A</u></p> <p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Ixekizumab zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie in Frage kommen, ist:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Fumarsäureester oder Ciclosporin oder Methotrexat oder Phototherapie <p>(Balneophototherapie²⁶, orale PUVA, NB²⁷-UV-B)</p> <p>Die jeweilige Zulassung der Arzneimittel ist zu berücksichtigen.</p> <p><u>Patientenpopulation B</u></p> <p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Ixekizumab zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer</p>

²⁶ IQWiG-Abschlussbericht zur Balneophototherapie 2006

²⁷ Schmalband-UVB (311 nm)

Stellungnehmer: LEO Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>erhalten. Für 6% der Patienten ist unklar, welche Form der Phototherapie sie erhalten hatten.</i></p> <p><i>Da die Phototherapie zu den systemischen Therapien gezählt wird, war ein Großteil der Patienten bereits mit einer systemischen Therapie vorbehandelt. Für die vorliegende Nutzenbewertung wird aber davon ausgegangen, dass die für die Fragestellung relevanten Patienten noch keine systemische Therapie erhalten hatten....“</i></p> <p>Position LEO Pharma und vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Der vollständigen Gleichstellung von Phototherapien und klassischen Systemtherapien kann nicht gefolgt werden. Ebenso erscheinen uns die daraus entstehenden Konsequenzen für die vorliegende Nutzenbewertung als unangemessen.</p> <p>Die aktuell ungültige S3 Leitlinie (zur Zeit in Überarbeitung) zur Therapie der Psoriasis vulgaris, auf die in der vorliegenden Dosierbewertung verwiesen wird, gruppiert zwar die Phototherapien zusammen mit klassischen pharmakologischen Systemtherapien, beschreibt aber auch, dass die Phototherapien prinzipiell nicht für die Erhaltungstherapie geeignet sind. Damit fehlt diesen Therapieformen ein wesentliches Merkmal der anderen Psoriasis Therapien und kann mit diesen nicht gleichgestellt werden. Im Sinne der Leitlinie, als auch im deutschen Versorgungskontext werden die Phototherapien im Bereich der Induktionstherapie angewandt, bei a) nicht ausreichendem alleinigen Ansprechen auf eine topische Therapie</p>	<p>Plaque-Psoriasis, die auf andere systemische Therapien einschließlich Ciclosporin, Methotrexat oder PUVA (Psoralen und Ultraviolett A-Licht) nur unzureichend angesprochen haben, oder bei denen eine Kontraindikation oder Unverträglichkeit gegenüber solchen Therapien vorliegt, ist:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Adalimumab oder Infliximab oder Ustekinumab <p><u>Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 der Verfahrensordnung des G-BA:</u></p> <p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.</p> <p>Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO Kriterien zu berücksichtigen. Für die Herleitung der zVT wird auf die Tragenden Gründe verwiesen.</p>

Stellungnehmer: LEO Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>und b) nur begleitend zur topischen Therapie.</p> <p>Die Phototherapie, hat in der Versorgungsrealität Ihren festen Platz und Stellenwert als additive bzw. Induktionstherapie. Sie wird selten als alleinige dauerhafte Erhaltungstherapie bei mittelschwerer und schwerer Psoriasis genutzt.</p> <p>Wir schlagen vor, die Phototherapien und die klassischen pharmakologischen Systemtherapien getrennt zu behandeln. Hieraus resultierend wären Phototherapie vorbehandelte Patienten nicht aus der Betrachtung der Subpopulation A auszuschließen.</p> <p>Darüber hinaus sollte geprüft werden, ob die aktualisierten S3-Psoriasis-Leitlinien noch berücksichtigt werden können (offiziell geplante Erstellung bis 31.08.2017).</p> <p><u>Anmerkung 2:</u> <i>Nutzenbewertung des IQWiG zu Ixekizumab (Plaque Psoriasis) vom 30.05.2017</i> <i>Kapitel 2.4.2.1 Eingeschlossene Endpunkte. (S.11)</i> Position LEO Pharma und vorgeschlagene Änderung:</p>	<p>Gemäß Zulassung sind jene Patienten vom Anwendungsgebiet umfasst, die für eine systemische Therapie in Frage kommen; dies schließt den Einsatz von phototherapeutischen Verfahren im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht aus, auch wenn diese nicht den systemischen Therapien zugeordnet werden. Unter Abwägung des Nutzen-Schaden-Verhältnisses in Verbindung mit patientenindividuellen Faktoren sowie Krankheitsverläufen stellen nach ärztlicher Maßgabe phototherapeutische und photochemotherapeutische Verfahren in Form der Balneophototherapie, orale PUVA- bzw. NB-UV-B-Bestrahlung mögliche und geeignete Therapieoptionen dar. Patientenindividuell kann es auch in Einzelfällen angezeigt sein, betroffene Hautareale mit phototherapeutischen Verfahren ergänzend zu einer systemischen Therapie zu behandeln (soweit dies gemäß Fachinformation nicht kontraindiziert ist). Im Rahmen einer Studie könnte eine solche Option in beiden Armen eingesetzt werden. Demnach kommen diese Verfahren als zweckmäßige Vergleichstherapie im Anwendungsgebiet in Betracht.</p> <p>vgl. Kommentierung der Stellungnahme von Lilly Deutschland GmbH</p> <p>Für die vorliegende Nutzenbewertung wurden zwei Operationalisierungen des PASI herangezogen. Zum einen die Zeit bis zum Errei-</p>

Stellungnehmer: LEO Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>LEO Pharma geht nicht konform mit der IQWiG Position, dass in der Kategorie Morbidität (Wirksamkeit des Therapeutikums) ausschließlich der PASI100 als patientenrelevanter Endpunkt angesehen wird.</p> <p>Es ist zwar nachvollziehbar, dass einzig dieser Endpunkt keinerlei Interpretationsspielraum mehr darüber bietet, ob eventuell selbst durch verbleibende kleinere Läsionen eine erhebliche Beeinträchtigung der Lebensqualität einhergeht (da diese z.B. in sichtbaren Bereichen oder im Genitalbereich lokalisiert sind), das rechtfertigt aber nicht das Vorgehen weitere patientenrelevante Endpunkte zu ignorieren (selbst wenn die Effektgröße auf Ebene des PASI100 größer ist und beim Vergleich auf Ebene des PASI75 Deckeneffekte zu berücksichtigen sind).</p> <p>Generell ist nicht nachvollziehbar, dass einerseits die Leitlinien zur Begründung einer Position herangezogen werden (siehe Anmerkung 1), andererseits aber dieselben Leitlinien ignoriert werden, die ausdrücklich PASI75 als Therapieziel ausgeben und damit die Patientenrelevanz dieses Endpunkts unterstreichen. Zudem sollten anerkannte patientenrelevante Endpunkte bestimmt werden, die für alle Psoriasis-Therapien Gültigkeit haben.</p> <p>Wir schlagen vor, spätestens nach dem Erscheinen der neuen Leitlinien zu prüfen, welche Endpunkte im Bereich Morbidität tatsächlich Patientenrelevanz besitzen und ob diese in allen Fällen als bi-</p>	<p>chen des PASI 75, 90 oder 100 und zum anderen der Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des PASI-Scores vom Studienbeginn zu Woche 24 um jeweils 100 % (PASI 100), 90 % (PASI 90) und 75 % (PASI 75).</p> <p>Eine PASI 75- bzw. PASI 90-Response wird als patientenrelevant gewertet und zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.</p>

Stellungnehmer: LEO Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>näre Endpunkte abgebildet werden müssen.</p> <p>Zudem erachten wir es als sinnvoll zu überprüfen, ob hier angedeutete (mögliche) Unterschiede zwischen PASI 90 und PASI 100 tatsächlich auch auf Ebene der Lebensqualität abbildbar sind.</p>	

5.6 Stellungnahme: Novartis Pharma GmbH

Datum	22. Juni 2017
Stellungnahme zu	Ixekizumab / Taltz®
Stellungnahme von	Novartis Pharma GmbH

Am 01.03.2017 hat für Ixekizumab auf Grundlage des von der Lilly Deutschland GmbH eingereichten Dossiers das Bewertungsverfahren nach § 35a SGB V begonnen.

Am 01.06.2017 hat der G-BA den IQWiG-Bericht (Nr. 514) zur Dossierbewertung von Ixekizumab (Indikation Plaque-Psoriasis) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V veröffentlicht.

Als betroffener pharmazeutischer Unternehmer nimmt die Novartis Pharma GmbH gemäß Kap. 5 § 19 VerfO G-BA zu allgemeinen Aspekten der o.g. Nutzenbewertung Stellung:

- 1. Jahrestherapiekosten für Methotrexat**
- 2. Berücksichtigung der NAPSI-Responderanalysen**

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>1. Jahrestherapiekosten von Methotrexat</p> <p>Nach Angaben des IQWiG sind die Jahrestherapiekosten für Methotrexat wegen des nicht berücksichtigten Herstellerrabatts bei den korrekt wiedergegebenen Festbeträgen überschätzt (1).</p> <p>Für das Arzneimittel Methotrexat in der Darreichungsform Tabletten besteht ein Festbetrag der Stufe 1 (2). Somit entfällt der Herstellerrabatt in Höhe von 7 %. Der Generikarabatt in Höhe von 10 % entfällt bei 24 der 26 gelisteten PZN ebenfalls. Der durchschnittliche Generikarabatt bei den verbleibenden 2 PZN beträgt durch Preissenkungen 6,2 %.</p> <p>Fazit:</p> <p>Aus Sicht der Novartis Pharma GmbH entfällt der Herstellerrabatt bei Festbetragsarzneimitteln und sollte daher nicht bei der Berechnung der Jahrestherapiekosten für Methotrexat berücksichtigt werden.</p>	<p>Die weiteren Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>Generell wird mit der Darstellung der Festbeträge eine exemplarische Rechnung durchgeführt, da es regelhaft bei Wirkstoffen, die einer Festbetragsgruppe unterliegen, zu preislichen Abweichungen vom Festbetrag kommt.</p> <p>Für die Wirkstoffe Ciclosporin und Methotrexat besteht jeweils ein Festbetrag. Mit den regelhaft gesetzlichen Rabatten erhalten die Krankenkassen gemäß § 130a Absatz 3b SGB V für patentfreie, wirkstoffgleiche Arzneimittel einen Abschlag von 10 % des Abgabepreises des pharmazeutischen Unternehmers ohne Mehrwertsteuer.</p> <p><u>Im Rahmen der Kostendarstellung zieht der G-BA regelhaft den genannten Abschlag bei Zugrundelegung des Festbetrags ab.</u></p>
<p>2. Berücksichtigung der NAPS-Responderanalysen</p> <p>Das IQWiG erkennt die Patientenrelevanz der NAPS 100-Responderanalysen in seiner Nutzenbewertung an. Dennoch werden die Analysen nicht für die Bewertung des Zusatznutzens herangezogen. Das IQWiG führt hierfür als Begründung an, dass die Daten nicht verwertbar seien, nachdem sich die Auswertungen im Dossier ausschließlich auf die Teilpopulation der Patienten, die bereits zu Studienbeginn eine Nagelbeteiligung zeigten, beziehen (1).</p> <p>Aus Sicht der Novartis Pharma GmbH entspricht die Beschränkung der</p>	<p>Der NAPS ist ein validiertes Instrument zur Bewertung einer Nagel-Psoriasis durch den Prüfarzt. Dabei werden die Läsionen des Nagels und des Nagelbetts eines jeden Nagels getrennt erfasst. Jeder Nagel kann maximal 8 Punkte zur Gesamtpunktzahl (0 bis 4 Punkte jeweils für die Bewertung der Nagelmatrix sowie des Nagelbetts) beitragen. Bei der Bewertung aller Fingernägel ergibt sich so ein Gesamtscore zwischen 0 und 80 oder ein Gesamtscore zwischen 0 und 160 unter zusätzlicher Einbeziehung aller Fußnägel. Je höher der Score ist, desto stärker ist der Befall der Nägel. Für die vorliegende Nutzenbewertung</p>

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>NAPSI-Analysen auf Patienten, die bereits zu Studienbeginn eine Nagelbeteiligung aufwiesen, dem üblichen Vorgehen in bisher durchgeführten klinischen Studien.</p> <p>Zudem ist die Auswertung der NAPSI-Response nur dann sinnvoll, wenn der Baseline-Wert > 0 ist. Bei Patienten, die vor Behandlungsbeginn keine Nagelerscheinungen zeigen, kann ein vollständiges Abheilen aller Nagelerscheinungen (NAPSI 100-Response) als Ergebnis der Behandlung nicht gezeigt werden. Diese Patienten dennoch in die Analyse der NAPSI 100-Response mit aufzunehmen, würde zu einer Verzerrung der Ergebnisse führen. Dagegen ist die von der Lilly Deutschland GmbH im Dossier durchgeführte Analyse für den unverzerrten Nachweis der Wirksamkeit von Ixekizumab bezüglich Nagelerscheinungen bei Patienten mit Nagelbeteiligung geeignet.</p> <p>Fazit:</p> <p>Aus Sicht der Novartis Pharma GmbH sollten NAPSI-Responderanalysen für die Teilpopulation bestehend aus Patienten, die bereits zu Studienbeginn eine Nagelbeteiligung zeigten, in die Bewertung des Zusatznutzens von Ixekizumab einbezogen werden.</p>	<p>wurden zwei Operationalisierungen des NAPSI herangezogen. Zum einen die mittlere Veränderung des Gesamtscores des NAPSI von Baseline zu Behandlungswoche 24 sowie der Anteil an Patienten, die zu Woche 24 eine Verbesserung des NAPSI-Scores um 100 % zeigten.</p> <p>Eine Reduktion im NAPSI um 100 % (NAPSI 100), welche einen kompletten Rückgang der Nagel-Psoriasis beschreibt, wird als patientenrelevant erachtet.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

keine Stellungnahme

Literaturverzeichnis

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte - Nr. 514. Ixekizumab - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Dossierbewertung. 2017.
2. Fischer Lauer. WEBAPO® InfoSystem LAUER-taxe Kompetenz Online 2017 [updated 01.06.2017. Available from: <https://www.lauer-fischer.de/lf/Seiten/Verwaltung/Kundencenter.aspx>.

5.7 Stellungnahme: Präsident des Berufsverbands der Deutschen Dermatologen BVDD

Datum	<< 14.06.2017 >>
Stellungnahme zu	Ixekizumab
Stellungnahme von	Präsident des Berufsverbands der Deutschen Dermatologen BVDD

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: BVDD

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Mit der Zulassung von Ixekizumab steht ein weiteres hochwirksames Medikament zur Behandlung der mittelschweren bis schweren Schuppenflechte zur Verfügung. Aus versorgerischer Perspektive ist die weiter zunehmende Zahl an verfügbaren therapeutischen Alternativen zu begrüßen.</p> <p>Die auch in anderen mittlerweile vorliegenden Studien nachgewiesene hohe Überlegenheit der Biologica gegenüber konventionellen Systemtherapeutika darf als Gruppeneffekt angesehen werden. In einer Stellungnahme zu Secukinumab im September 2015 hatte der BVDD bereits darauf hingewiesen, dass diese Ergebnisse in hohem Masse zu erwarten waren und sich mit unseren Erfahrungen in der Behandlung unserer Patienten decken (interne Evidenz). Aus ökonomischen Gründen und unter ethischen Gesichtspunkten sollte in Zukunft auf Vergleichsstudien zu Fumaderm und Mtx verzichtet werden.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: BVDD

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Anmerkung: Als Behandlungsziel ist seit Einführung der Biologica eine Verbesserung der Hautveränderungen von 50% (PASI50-Reduktion) relevant. Mit Zulassung besser wirksamer und neuerer Biologica ist der Anspruch auf eine Verbesserung von 75% gestiegen. Erst seit wenigen Jahren sind in Studien aufgrund der sehr leistungsfähigen Medikamente Angaben zu einer Reduktion der Hautveränderungen von 90% in mengenmäßig relevanten Patientengruppen zu finden. Sowohl für die Versorgung als auch nach unserer Leitlinie sind bis heute diese Werte versorgungsrelevant. Deshalb sollten diese Ergebnisse auch für die Beantwortung der Frage eines Zusatznutzens herangezogen werden.</p> <p>Insbesondere der schnelle Wirkeintritt stellt für die Patienten einen zusätzlichen Nutzen dar.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Zielparameter für das Präparat sollten PASI 75-Reduktion und PASI 90 Reduktion sein. Ggf. auch der schnelle Wirkungseintritt.</p>	<p>vgl. Kommentierung der Stellungnahme von Lilly Deutschland GmbH</p> <p>Für die vorliegende Nutzenbewertung wurden zwei Operationalisierungen des PASI herangezogen. Zum einen die Zeit bis zum Erreichen des PASI 75, 90 oder 100 und zum anderen der Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des PASI-Scores vom Studienbeginn zu Woche 24 um jeweils 100 % (PASI 100), 90 % (PASI 90) und 75 % (PASI 75).</p> <p>Eine PASI 75- bzw. PASI 90-Response wird als patientenrelevant gewertet und für die Nutzenbewertung berücksichtigt.</p>

	<p>Anmerkung: Folgt man der Argumentation des IQWiG, dass der einzige für den Patienten relevante Nutzen eine vollständige Abheilung darstellt, so müsste man in der Versorgung auch für alle Patienten, die unter Therapie lediglich eine Abheilung von 50, 75 oder 90% ihrer Hauterscheinungen erzielen, höhere Anstrengungen unternehmen. Dies führt natürlich auch zu einem deutlich höheren Verbrauch an finanziellen Ressourcen.</p> <p>Die Überlegungen des IQWiG mögen aus wissenschaftlich theoretischer Sicht nachvollziehbar sein. Unter versorgerischen Aspekten erscheinen sie jedoch nicht relevant und vor allen für das System nicht bezahlbar.</p> <p>Die Auswahl dieses Parameters (PASI100) ist also versorgungsfern und würde fatale Signale für das Gesundheitssystem nach sich ziehen.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Beibehaltung der derzeit in der Behandlung relevanten Therapieziele PASI 75-Reduktion, im günstigsten Fall PASI 90 Reduktion.</p>	
	<p>Anmerkung: In früheren Stellungnahmen hat das IQWiG PASI 75 und PASI 90 Reduktionen als patientenrelevant anerkannt. Die nun angeführte Argumentation, diese seien nicht patienten-relevant, widerspricht jeglicher Erfahrung im täglichen Umgang mit unseren Patienten.</p>	<p>Eine PASI 75- bzw. PASI 90-Response wird als patientenrelevant gewertet und für die Bewertung des Zusatznutzens in die Nutzenbewertung eingeschlossen.</p>
	<p>Anmerkung: Die Einschätzung des IQWiG es handele sich bei der Psoriasis um eine nicht schwerwiegende Erkrankung darf in keinem Fall unwidersprochen bleiben. Es diskriminiert unsere Patienten, stellt die Entscheidung der Weltgesundheitsorganisation in Frage und lässt die Ergebnisse zahlreicher Studien zur Krankheitslast außer acht, die die hohe Betroffenheit der Erkrankten zeigen. Nicht nur die Lebenserwartung der Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Psoriasis ist um mehrere Jahre reduziert. Die Stigmatisierung führt auch zu hohen psychischen Belastungen. Eine erfolgrei-</p>	<p>Die weiteren Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

	<p>che Therapie verändert die Biographie des Patienten in Bezug auf Sexualität, Selbstwertgefühl, Berufswahl und weiterer entscheidender Lebensparameter in hohem Masse. Auch wenn die Sichtweise des IQWiK im Ergebnis nichts an der Frage der Wirksamkeit des Medikamentes ändert, so ist sie dringend diskussionsbedürftig.</p>	
	<p>Anmerkung: Ausschlaggebend für die Bemessung eines Zusatznutzens sollte die Verbesserung des Symptoms sein, das in der Intervention als Zielparameter gemessen wird, nicht der Schweregrad der Erkrankung. Anderenfalls machte es für die Entwicklung neuer Medikamente in Zukunft keinen Sinn mehr, sich mit der Behandlung von als nicht schwerwiegend eingestuft Symptome zu beschäftigen, da auch eine erhebliche Verbesserung des Symptoms nicht mehr zu einem erheblichen Zusatznutzen führen könnte. Sachlogisch macht diese Sichtweise wenig Sinn (auch wenn sie im Verfahren so vorgesehen ist)</p>	
	<p>Anmerkung: Die Phototherapie ist per se keine systemische Therapie! Auch die Leitlinie spricht von systemischer Therapie oder Phototherapie. Bei der Photochemotherapie sind lokale PUVA und systemische PUVA zu unterscheiden. Im ambulanten Bereich wird ganz überwiegend eine lokale Photochemotherapie, meist als Balneophototherapie durchgeführt. Indikation für eine Phototherapie ist nach Leitlinie die mittelschwere, nicht die schwere Psoriasis. Aus diesen Überlegungen ergibt sich, dass zumindest Patienten, die eine Phototherapie oder eine lokale Photochemotherapie erhalten haben, als Systemtherapie-naive Patienten einzustufen sind. Allenfalls Patienten mit einer oralen Photochemotherapie könnten als systemtherapiert angesehen werden.</p>	<p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.</p> <p>Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO Kriterien zu berücksichtigen. Für die Herleitung der zVT wird auf die Tragenden Gründe verwiesen.</p> <p>Gemäß Zulassung sind jene Patienten vom Anwendungsgebiet umfasst, die für eine systemische Therapie in Frage kommen; dies schließt den Einsatz von phototherapeutischen Verfahren im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht aus, auch wenn diese nicht den systemischen Therapien zugeordnet werden. Unter Abwägung des</p>

		<p>Nutzen-Schaden-Verhältnisses in Verbindung mit patientenindividuellen Faktoren sowie Krankheitsverläufen stellen nach ärztlicher Maßgabe phototherapeutische und photochemotherapeutische Verfahren in Form der Balneophototherapie, orale PUVA- bzw. NB-UV-B-Bestrahlung mögliche und geeignete Therapieoptionen dar. Patientenindividuell kann es auch in Einzelfällen angezeigt sein, betroffene Hautareale mit phototherapeutischen Verfahren ergänzend zu einer systemischen Therapie zu behandeln (soweit dies gemäß Fachinformation nicht kontraindiziert ist). Im Rahmen einer Studie könnte eine solche Option in beiden Armen eingesetzt werden. Demnach kommen diese Verfahren als zweckmäßige Vergleichstherapie im Anwendungsgebiet in Betracht.</p>
--	--	--

5.8 Stellungnahme: Prof. Dr. med. Alexander Nast

Datum	<< 21.Juni.2017 >>
Stellungnahme zu	<< Ixekizumab/Taltz >>
Stellungnahme von	<< Prof. Dr. med. Alexander Nast Klinik für Dermatologie, Charité-Universitätsmedizin Berlin, Deutsche Dermatologische Gesellschaft, Deutsche Psoriasis Leitliniengruppe >>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Keine Stellungnahme

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Nast

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>1. Anmerkung: Die Zuordnung im Bericht der UV Therapie (inklusive PUVA) zu den Systemtherapien widerspricht der Darstellung in der S3 Leitlinie. Die Kapitelaufteilung sieht explizit die Unterteilung in „Phototherapie“ (Seite 32 ff) und „Systemische Therapien“ vor. Ebenso erfolgt eine bewusst getrennte Benennung in der tabellarischen Bewertung (S 512 „Fototherapie und systemische Therapie“). [1]</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Korrektur/Streichen: Seite 4 IQWiG Bericht: „Da die Phototherapie zu den systemischen Therapien gezählt wird, war ein Großteil der Patienten bereits mit einer systemischen Therapie vorbehandelt.“</p>	<p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.</p> <p>Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO Kriterien zu berücksichtigen. Für die Herleitung der zVT wird auf die Tragenden Gründe verwiesen.</p> <p>Gemäß Zulassung sind jene Patienten vom Anwendungsgebiet umfasst, die für eine systemische Therapie in Frage kommen; dies schließt den Einsatz von phototherapeutischen Verfahren im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht aus, auch wenn diese nicht den systemischen Therapien zugeordnet werden. Unter Abwägung des Nutzen-Schaden-Verhältnisses in Verbindung mit patientenindividuellen Faktoren sowie Krankheitsverläufen stellen nach ärztlicher</p>

Stellungnehmer: Nast

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>2. Anmerkung:</p> <p>Die Sinnhaftigkeit der in Fragestellung A definierten Indikation ist kritisch zu hinterfragen.</p> <p>Im Versorgungsalltag wird primär eine Entscheidung entweder UV Therapie oder systemische Therapie gefällt. Aus den verschiedenen Systemtherapien wird dann eine geeignete Therapie ausgewählt.</p> <p>Die klinische Entscheidungssituation (zweckmäßige Vergleichstherapie) zur „first line systemischen Therapie“ mit Ixekizumab wird daher nahezu immer eine andere Systemtherapie und nicht eine UV Therapie darstellen.</p> <p>Die in der Leitlinie enthaltene Abbildung 2 (Seite 10) ist in dieser Hinsicht missverständlich, einer Eingruppierung der UV Therapie als systemische Therapie sollte hierdurch nicht zum Ausdruck gebracht werden. [1, 2]</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Änderung Zweckmäßige Vergleichstherapie zu „Fumarsäureester oder Ciclosporin oder Methotrexat“</p>	<p>Maßgabe phototherapeutische und photochemotherapeutische Verfahren in Form der Balneophototherapie, orale PUVA- bzw. NB-UV-B-Bestrahlung mögliche und geeignete Therapieoptionen dar. Patientenindividuell kann es auch in Einzelfällen angezeigt sein, betroffene Hautareale mit phototherapeutischen Verfahren ergänzend zu einer systemischen Therapie zu behandeln (soweit dies gemäß Fachinformation nicht kontraindiziert ist). Im Rahmen einer Studie könnte eine solche Option in beiden Armen eingesetzt werden. Demnach kommen diese Verfahren als zweckmäßige Vergleichstherapie im Anwendungsgebiet in Betracht.</p>

Stellungnehmer: Nast

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>3. Anmerkung:</p> <p>Der PASI 100 wird als relevantes Outcome vom IQWiG in den Vordergrund gestellt.</p> <p>PASI 75 und PASI 90 werden dagegen als relevante Studienendpunkte durch die Deutsche Psoriasis-Leitlinie, die EMA Guideline [3] die NICE Guideline [4], die Europäische Psoriasis-Leitlinie [5, 6]) und den europäischen Expertenkonsensus [7] unterstützt. PASI 100 wird in keinem dieser Dokumente als relevanter Endpunkt erwähnt.</p> <p>Die Aussage in der Deutschen Psoriasis-Leitlinie „Das grundsätzliche Ziel jeder Therapie ist die Erscheinungsfreiheit“ [1] ist nicht als Aussage gegen die Relevanz einer „teilweisen“ Erscheinungsfreiheit (PASI 75 und PASI 90) als relevante Endpunkte zu werten.</p> <p>Auch aus Sicht des Klinikers kann ich bei meinen Patienten bereits eine Zufriedenheit beim Erreichen eines PASI 75 und vor allem beim Erreichen eines PASI 90 bestätigen.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Aufnahme von PASI 75 und PASI 90 in die Bewertung des Nutzens als relevante Studienendpunkte.</p>	<p>vgl. Kommentierung der Stellungnahme von Lilly Deutschland GmbH</p> <p>Für die vorliegende Nutzenbewertung wurden zwei Operationalisierungen des PASI herangezogen. Zum einen die Zeit bis zum Erreichen des PASI 75, 90 oder 100 und zum anderen der Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des PASI-Scores vom Studienbeginn zu Woche 24 um jeweils 100 % (PASI 100), 90 % (PASI 90) und 75 % (PASI 75).</p> <p>Eine PASI 75- bzw. PASI 90-Response wird als patientenrelevant gewertet.</p>

Literaturverzeichnis

- [1] Nast A, Boehncke WH, Mrowietz U, Ockenfels HM, Philipp S, Reich K, et al. [S3-guidelines for the treatment of psoriasis vulgaris Update 2011]. Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft = Journal of the German Society of Dermatology : JDDG. 2011;9 Suppl 2; S1-104.
- [2] Nast A, Boehncke WH, Mrowietz U, Ockenfels HM, Philipp S, Reich K, et al. German S3-guidelines on the treatment of psoriasis vulgaris (short version). Archives of dermatological research. 2012;304; 87-113.
- [3] European Medicines Agency. GUIDELINE ON CLINICAL INVESTIGATION OF MEDICINAL PRODUCTS INDICATED FOR THE TREATMENT OF PSORIASIS. 2004.
- [4] National Institute for Health and Care Excellence Secukinumab for treating moderate to severe plaque psoriasis (NICE technology appraisal guidance [TA350]). 2015.
- [5] Nast A, Gisondi P, Ormerod AD, Saiag P, Smith C, Spuls PI, et al. European S3-Guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris - Update 2015 - EDF in cooperation with EADV and IPC. 2015.
- [6] Nast A, Jacobs A, Rosumeck S, Werner RN. Methods report: European S3-Guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris - Update 2015 - EDF in cooperation with EADV and IPC. 2015.
- [7] Mrowietz U, Kragballe K, Reich K, Spuls P, Griffiths CE, Nast A, et al. Definition of treatment goals for moderate to severe psoriasis: a European consensus. Archives of dermatological research. 2011;303; 1-10.

5.9 Stellungnahme: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	22.06.2017
Stellungnahme zu	Ixekizumab (Taltz®)
Stellungnahme von	vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Andrej Rasch, Dr. Sebastian Werner

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hintergrund</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 1. Juni 2017 die vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) erstellte Nutzenbewertung für den Wirkstoff Ixekizumab (Taltz®) von Lilly Deutschland GmbH GmbH veröffentlicht.</p> <p>Der Wirkstoff Ixekizumab ist zugelassen für erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie in Frage kommen.</p> <p>Als zweckmäßige Vergleichstherapie legte der G-BA für (1) Patienten, die für eine systemische und/ oder Phototherapie geeignet sind, Fumarsäureester oder Ciclosporin oder Methotrexat oder Phototherapie fest.</p> <p>Für (2) Patienten, die auf andere systemische Therapien einschließlich Ciclosporin, Methotrexat oder PUVA nur unzureichend angesprochen haben oder bei denen eine Kontraindikation oder Unverträglichkeit gegenüber solchen Therapien vorliegt, legte der G-BA Adalimumab oder Infliximab oder Ustekinumab fest.</p> <p>Dieser Aufteilung folgend, differenziert auch die Nutzenbewertung des IQWiG zwei Patientengruppen. Für die Patientengruppe (1) sieht das IQWiG den Zusatznutzen als nicht belegt an. Die vom Hersteller vorgelegte dreiarmlige Studie mit direkten Vergleichen zu Fumarsäureester und Methotrexat wurde vom IQWiG als un-</p>	

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>geeignet eingestuft. Für die Patientengruppe (2) sieht das IQWiG insgesamt einen Hinweis für beträchtlichen Zusatznutzen im Vergleich zu Ustekinumab. Der Zusatznutzen wurde abgeleitet aus der Gesamtabwägung der positiven Effekte in den Kategorie Morbidität (Remission) und gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie einem negativen Effekt bei Nebenwirkungen.</p>	
<p>Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie</p> <p>Nach Auffassung des vfa sollte im Stellungnahmeverfahren unter Einbeziehung des medizinischen Sachverständs und der unter Berücksichtigung der realen Versorgungssituation überprüft werden, ob die unterschiedlichen Formen der Phototherapie (Balneophototherapie, orale PUVA und NB-UVB) als gleichrangige Optionen im Sinne einer Dauertherapie neben den anderen konventionellen systemischen Therapien aufgrund ihrer potenziellen Karzinogenität herangezogen werden können.</p> <p>Generell ist anzumerken, dass die vom G-BA veröffentlichten „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zwar transparente und damit begrüßenswerte Informationen zur Recherchestrategie sowie zu Ergebnissen dieser Recherche bieten, jedoch die Herleitung der abschließenden Definition der festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht hinreichend erklärt bzw. begründet wurde.</p> <p>Dabei geht es insbesondere um die Auslegung des § 6 Abs. 3 Nr. 4 des 5. Kapitels der VerfO: „Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.“</p> <p>Um die Entscheidung des G-BA nachvollziehen zu können, sind hierzu</p>	<p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.</p> <p>Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO Kriterien zu berücksichtigen. Für die Herleitung der zVT wird auf die Tragenden Gründe verwiesen.</p> <p>Die Aussagen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie basieren auf dem zum Beratungszeitpunkt allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse und stehen unter dem Vorbehalt, dass sich in Bezug auf die Kriterien nach dem 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA), auf dessen Grundlage der G-BA seine Feststellungen trifft, eine neue Sachlage in einer Weise ergibt, die eine Neubewertung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht (5. Kapitel § 6 i.V.m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der VerfO des G-BA).</p> <p>Es wird darauf hingewiesen, dass die rechtlich verbindliche Bestim-</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>tragende Gründe für die Festlegung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie notwendig. Diese sollten regelhaft vom G-BA zusammen mit den „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichs-therapie“ zur Verfügung gestellt werden.</p>	<p>mung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erst mit dem Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 35a Abs.3 SGB V erfolgt.</p>
<p>Studie RHBZ aus nicht nachvollziehbaren Gründen ausgeschlossen</p> <p>Die vom Hersteller vorgelegte dreiarmlige Studie RHBZ mit direkten Vergleichen zu Fumarsäureester und Methotrexat wurde vom IQWiG als ungeeignet eingestuft. Als maßgebliche Begründung wird aufgeführt, dass eine Teilpopulation der Studie mit Phototherapie und damit entgegen der Fragestellung systemisch bereits vorbehandelt war.</p> <p>Der vfa ist der Auffassung, dass die vom Hersteller vorgelegte Studie RHBZ in die Nutzenbewertung herangezogen werden muss. Die Ausschlussgründe des IQWiG können nicht nachvollzogen werden. Dies wird im Folgenden begründet.</p> <p>1. Das IQWiG argumentiert: <i>„In der RHBZ-Studie hatten 40 % der Patienten bereits vor Studieneinschluss eine Phototherapie erhalten. Etwa 14 % der Patienten hatten eine PUVA- und ca. 22 % eine UVB-Behandlung erhalten. Für 6 % der Patienten ist unklar, welche Form der Phototherapie sie erhalten hatten. Da die Phototherapie zu den systemischen Therapien gezählt wird [3], war ein Großteil der Patienten bereits mit einer systemischen Therapie vorbehandelt.“</i></p> <p>Abschließend begründet das IQWiG: <i>„Der maßgebliche Grund dafür ist, dass ein Großteil der Patienten mit Phototherapie vorbehandelt war.“</i></p>	<p>Die weiteren Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>Basis der Nutzenbewertung ist die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegte randomisierte, kontrollierte Studie RHBZ mit einer Studiendauer von 24 Wochen. Dabei handelt es sich um eine multizentrische, offene, aktiv kontrollierte, dreiarmlige Phase-III-Studie zum Vergleich von Ixekizumab mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Methotrexat bzw. Fumarsäureester bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die zuvor noch keine systemische Therapie erhalten hatten. Etwa 40 % der eingeschlossenen Patienten waren vor Studieneinschluss mit einer Phototherapie vorbehandelt: bei ca. 14 % der Patienten erfolgte eine Vortherapie mit Psoralen und Ultraviolett A-Licht (PUVA; sog. Photochemotherapie) und bei 22 % der Patienten war eine Vorbehandlung mit UV-B durchgeführt worden. Bei 6 % der in Studie RHBZ eingeschlossenen Patienten ist unklar, welche Form der Phototherapie-Vorbehandlung sie erhalten hatten. Aus diesem Grund wird nicht die Gesamtpopulation der Studie RHBZ der Bewertung zu Grunde gelegt. Basis der Nutzenbewertung ist unter Berücksichtigung des erstellten Addendums die Photochemotherapie-naive Teilpopulation der Studie RHBZ (ca. 80 % der eingeschlossenen Patienten). In der vorliegenden Nutzenbewertung werden die Auswertungen der Photochemotherapie-naiven Teilpopulation für den Ixekizumab- sowie Fumarsäu-</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Das IQWiG argumentiert, dass eine Phototherapie regelhaft zu den systemischen Therapien gezählt wird und verweist dabei auf die S3-Leitlinie „Leitlinie zur Therapie der Psoriasis vulgaris“.</p> <p>Nach Auffassung des vfa ist die Aussage, dass eine Phototherapie zu systemischen Therapien gezählt wird, sachlich falsch ist. Dies sollte im Stellungnahmeverfahren unter Einbeziehung des medizinischen Sachverständs klargestellt werden. Auch der zitierten Leitlinie ist nicht zu entnehmen, dass die vom G-BA benannten Phototherapien (dies sind: Balneophototherapie, orale PUVA und Schmalband UV-B) zu den systemischen Therapien zuzuordnen sind. Vielmehr ist der Leitlinie zu entnehmen, dass in systemische Therapie und Phototherapie differenziert wird. Es ist ebenso zu entnehmen, dass insb. eine Schmalband UV-B-Therapie keine systemische Therapie darstellt, da dabei keine photosensibilisierenden Mittel verabreicht werden müssen.</p> <p>Auch in der für das IQWiG maßgeblichen Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wird deutlich differenziert in eine systemische Therapie und eine Phototherapie (für die Patientengruppe 1) bzw. unter einer systemischen Therapie (für die Patientengruppe 2) explizit die nur die PUVA-Therapie aufgeführt.</p> <p>Dies stützen auch die Angaben des IQWiG aus dem Portal Gesundheitsinformation.de: <i>„Bei mittelschwerer bis schwerer Psoriasis kann eine zusätzliche Behandlung nötig sein. Oft versucht man zunächst, die Schuppenflechte mit UV-Licht zu behandeln. Wenn auch die Lichttherapie nicht hilft, kommen Medikamente zum Einnehmen oder Spritzen infrage. Man spricht dann von einer systemischen Therapie, da die Mittel</i></p>	<p>reester-Arm der Studie abgebildet.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><i>in den Blutkreislauf gelangen und im ganzen Körper wirken“.</i></p> <p>Insgesamt haben gemäß den IQWiG-Angaben 22% der Studienpopulation eine Schmalband UV-B-Therapie als erlaubte Vorbehandlung und damit keine systemische Therapie erhalten. Insgesamt haben gemäß den IQWiG-Angaben mind. 80% der Studienpopulation (14 % mit PUVA und 6% unklar) keine systemische Therapie erhalten, womit die gesamte Studienpopulation gemäß den Allgemeinen Methoden des IQWiG für die Beantwortung der Fragestellung geeignet ist.</p> <p>Die Vorgehensweise des IQWiG, eine Vorbehandlung mit einer Phototherapie als maßgeblichen Grund für den Studienausschluss zu verwenden ist darüber hinaus inkonsistent zur parallelen Dossierbewertung A17-08. Darin akzeptiert das IQWiG eine erlaubte Vorbehandlung mit Phototherapie (z.B. mit UVA, UVB, Balneophototherapie ohne Psoralen oder andere UV-verstärkende Badezusätze).</p> <p>2. Das IQWiG argumentiert zusätzlich, dass seine Einschätzung sich in den Tragenden Gründen des G-BA zu Secukinumab widerspiegeln soll: <i>„Gemäß den Tragenden Gründen des G-BA zum Beschluss zu Secukinumab umfasst das Anwendungsgebiet zu Fragestellung A Patienten, die für eine systemische Therapie infrage kommen, bisher mit einer solchen jedoch noch nicht behandelt wurden. Die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie stellt Phototherapie und andere systemische Therapien, bei Patienten, bei denen eine alleinige topische Therapie nicht ausreicht, als äquivalente Optionen dar“.</i></p> <p>Die ergänzende Argumentation des IQWiG ist ebenso nicht nachvoll-</p>	

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>ziehbar. Die Fragestellung des G-BA umfasst wörtlich Patienten, „<i>die für eine systemische und/oder Phototherapie geeignet sind</i>“. Diese Fragestellung wird von der Studie RHBZ abgedeckt, da mind. 80% der Studienpopulation noch keine systemische Therapie erhalten haben. Auch wenn eine Phototherapie und andere systemische Therapien als äquivalente Optionen auszulegen wären, so stellt dies keinen nachvollziehbaren Grund für den Ausschluss der Studie dar.</p> <p>3. Das IQWiG argumentiert: „<i>Darüber hinaus zeigte in der RHBZ-Studie ca. die Hälfte der mit Phototherapie vorbehandelten Patienten (20 % der Gesamtpopulation) ein unzureichendes Ansprechen auf diese Therapie. Entsprechend den Fragestellungen der vorliegenden Nutzenbewertung sind diese Patienten eventuell der Fragestellung B (Patienten mit Plaque-Psoriasis, die auf andere systemische Therapien unzureichend angesprochen haben) zuzuordnen und wären nicht mit der angemessenen zweckmäßigen Vergleichstherapie (Adalimumab oder Infliximab oder Ustekinumab) behandelt worden.</i>“</p> <p>Nach Auffassung des vfa stellt diese Hypothese des IQWiG für 20% der Studienpopulation keinen Ausschlussgrund für die gesamte Studie dar. Es sollte im Stellungnahmeverfahren unter Einbeziehung des medizinischen Sachverstands und der unter Berücksichtigung der realen Versorgungssituation überprüft werden, ob beim unzureichenden Ansprechen auf eine Phototherapie ein Therapiewechsel zu zweckmäßigen Therapie des G-BA „Adalimumab oder Infliximab oder Ustekinumab“ zwingend erforderlich oder eine Therapie mit einer konventionellen systemischen Therapie angemessen sein kann.</p>	

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>4. Bezüglich des Methotrexat-Vergleichsarms wird aufgeführt, dass Methotrexat nur für <i>schwerste</i> Formen der Plaque-Psoriasis zugelassen sei, womit eine Anwendung bei mittelschwerer bis schwerer Psoriasis ggf. nicht angemessen wäre.</p> <p>Diese Argumentation ist selektiv, da das IQWiG lediglich auf die Fachinformation zu „Medac. Metex 2,5 mg Tabletten“ verweist. Für die anderen Methotrexat-Arzneimittel (wie z.B. „Methotrexat. Lantarel® Tabletten“ in dem vom G-BA veröffentlichten Dokument zu „Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie“ ist zu entnehmen, dass die Zulassung für „<i>Schwere Formen der Psoriasis vulgaris, insbesondere vom Plaque-Typ</i>“ besteht.</p> <p>Gemäß der S-3 Leitlinie zur Therapie der Psoriasis vulgaris heißt es: „<i>Im Rahmen eines Europäischen Konsensus wurde die Definition von leichter Psoriasis als $BSA \leq 10$ und $PASI \leq 10$ und $DLQI \leq 10$ definiert, mittelschwere bis schwere Psoriasis als ($BSA > 10$ oder $PASI > 10$) und $DLQI > 10$ definiert</i>“. Auf diese Kategorisierung verweist auch das IQWiG in seiner Nutzenbewertung und führt zusätzlich aus: „<i>In einem Vergleich europäischer S3-Leitlinien kommen die Autoren zu dem Schluss, dass das verbreitetste Instrument zur Schweregradeinteilung der PASI ist und eine mittelschwere bis schwere Plaque-Psoriasis als $PASI > 10$ definiert wird</i>“. Grundsätzlich sollte daher im Stellungnahmeverfahren unter Einbeziehung des medizinischen Sachverständs und der unter Berücksichtigung der realen Versorgungssituation überprüft werden, ob eine Differenzierung der „mittelschweren bis schweren Psoriasis“ in mittelschwere und schwere Psoriasis vorgenommen wird. Zugleich sollte überprüft werden, ob eine Methotrexat-Therapie der Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Form der Plaque-Psoriasis als angemessen eingestuft werden kann.</p>	

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Fazit: Der vfa ist somit insgesamt der Auffassung, dass die vom Hersteller vorgelegte Studie RHBZ in die Nutzenbewertung Heranzuziehen ist.</p>	
<p>Patientenrelevante Endpunkte in der IXORAS-Studie vom IQWiG ausgeschlossen</p> <p>Das IQWiG schließt die Endpunkte PASI 75 und PASI 90 nicht in die Ableitung des Zusatznutzens heran und berichtet diese lediglich deskriptiv. Die Argumentationen des IQWiG lautet wie folgt: <i>„Hinsichtlich der Interpretierbarkeit des PASI 90 bzw. PASI 75 besteht somit die Unsicherheit, was diese Symptomverringerungen für die Patienten bedeuten bzw. welche Belastung die verbleibenden Symptome für die Patienten tatsächlich darstellen.“</i></p> <p>Nach Auffassung des vfa ist nicht nachvollziehbar, dass das IQWiG bei einer mittelschweren bis schweren Plaque-Psoriasis eine Verbesserung der Symptomatik um mind. 75% oder mind. 90% als nicht ausreichend eindeutig patientenrelevant einstuft.</p> <p>Für die vorliegende Nutzenbewertung ist jedoch entscheidend, dass der G-BA hat in seinem Beschluss zu Secukinumab vom 27.11.2015 festgestellt hat: <i>„Der PASI stellt im deutschen Versorgungskontext ein Standardinstrument zur Einstufung des Schweregrades durch den Arzt dar und ist für die Diagnosestellung bzw. Verlaufskontrolle der Krankheitschwere in der Versorgung von großer Relevanz. Eine Verbesserung des PASI 75 bzw. PASI 90 wird per se als patientenrelevant gewertet.“</i></p> <p>Dies steht im Einklang mit der S-3 Leitlinie zur Therapie der Psoriasis vulgaris.</p>	<p>vgl. Kommentierung der Stellungnahme von Lilly Deutschland GmbH</p> <p>Für die vorliegende Nutzenbewertung wurden zwei Operationalisierungen des PASI herangezogen. Zum einen die Zeit bis zum Erreichen des PASI 75, 90 oder 100 und zum anderen der Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des PASI-Scores vom Studienbeginn zu Woche 24 um jeweils 100 % (PASI 100), 90 % (PASI 90) und 75 % (PASI 75).</p> <p>Eine PASI 75- bzw. PASI 90-Response wird als patientenrelevant gewertet und für die Bewertung des Zusatznutzens berücksichtigt.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Einordnung der Remission (PASI 100) in die Kategorie „nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen“ in der IXORAS-Studie</p> <p>Das IQWiG ordnet den herangezogenen Endpunkt „Remission (PASI 100)“ in die Kategorie „nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen“ ein. Eine Begründung für diese Vorgehensweise ist in der Nutzenbewertung nicht enthalten.</p> <p>Zugleich stellt das IQWiG fest, dass in der IXORAS-Studie Patienten mit einem PASI ≥ 10 eingeschlossen wurden, was nach Ausführungen des IQWiG einer mittelschweren bis schweren Plaque-Psoriasis entspricht. Dabei hatte <i>„etwas mehr als die Hälfte der Patienten hatte einen DLQI > 10. Der PASI lag im Mittel bei etwa 20, wobei etwas mehr als ein Drittel der Patienten einen PASI von ≥ 20 aufwies. Im Mittel war bei den eingeschlossenen Patienten etwa 27 % der Körperoberfläche (BSA) von Plaque-Psoriasis betroffen. Die meisten Patienten – etwa 90% – zeigten eine Plaque-Psoriasis der Kopfhaut. Fast jeder zweite Patient hatte eine Plaque-Psoriasis im Gesicht und / oder am Hals und etwa 63 % der Patienten zeigte einen psoriatischen Nagelbefall.“</i></p> <p>Eine Einordnung einer vollständigen Abwesenheit der Symptomatik als „nicht schwerwiegend“ bei einer mittelschweren bis schweren Psoriasis in einer Population mit beschriebener Betroffenheit ist nach Auffassung des vfa nicht nachvollziehbar. Diese Einordnung sollte unter Einbeziehung des medizinischen Sachverständs überprüft werden.</p>	<p>Die weiteren Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Keine nachvollziehbare Würdigung der eingegangenen Stellungnahmen in der zusammenfassenden Dokumentation</p> <p>Die Stellungnahmeverfahren sind aktuell dadurch beeinträchtigt, dass eine Auseinandersetzung mit einer inhaltlichen Würdigung der vorgetragenen Argumente im zurückliegenden Verfahren zu früheren Verfahren im Indikationsgebiet Plaque-Psoriasis nicht möglich ist. Die zusammenfassenden Dokumentationen wurde für diese Verfahren (zu Apremilast und Secukinumab) aus dem Jahr 2015 immer noch nicht veröffentlicht. Eine Berücksichtigung der darin ggf. enthaltenen relevanten Inhalte ist damit nicht möglich. Eine inhaltliche Würdigung der vorgetragenen Argumente seitens des G-BA kann damit ebenso nicht nachvollzogen werden.</p> <p>Hierzu heißt es jedoch im 5. Kapitel § 4 Abs. 2 Verfo des G-BA: <i>„Über die Durchführung der Nutzenbewertung wird eine zusammenfassende Dokumentation erstellt. Die zusammenfassende Dokumentation enthält:</i></p> <ol style="list-style-type: none"> <i>1. Beschreibung des Verfahrensablaufs,</i> <i>2. zugrundeliegende Nutzenbewertung und Dossier,</i> <i>3. eingegangene Stellungnahmen aus der schriftlichen und mündlichen Anhörung,</i> <i>4. Würdigung der vorgetragenen Argumente,</i> <i>5. Bewertung des Zusatznutzens durch den Gemeinsamen Bundesausschuss.“</i> <p><i>Ferner heißt es hinsichtlich der Auswertung der eingegangenen Stellung-</i></p> 	<p>Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Ixekizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Verfo festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden²⁸ wurde in der Nutzenbewertung von Ixekizumab nicht abgestellt.</p> <p>Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu seiner Bewertung gelangt.</p>

²⁸ Allgemeine Methoden, Version 5.0 vom 10.07.2017. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><i>gen im 5. Kapitel § 19 Abs. 3 Verfo des G-BA in Verbindung mit 1. Kapitel § 10 Abs. 3 der Verfo: „Die fristgerecht eingehenden Stellungnahmen werden durch den Unterausschuss oder gegebenenfalls das Plenum ausgewertet. Hierüber ist eine Niederschrift zu fertigen, aus der</i></p> <ul style="list-style-type: none"><i>a) die in die Erörterung einbezogenen Stellungnahmen,</i><i>b) die Ergebnisse der Ausschussberatung zu den einzelnen Stellungnahmen und</i><i>c) die wesentlichen Gründe für die Nichtberücksichtigung von Einwänden oder Änderungswünschen zu dem Entwurf hervorgehen müssen.“</i> <p>Nach Auffassung des vfa besteht darüber hinaus in der zusammenfassenden Dokumentation des G-BA regelhaft keine Nach-vollziehbarkeit, inwiefern der eingegangene externe Sachverstand hinreichend gewürdigt und bei der internen Entscheidungsfindung zur Nutzenbewertung berücksichtigt wurde. Für die anschließenden Verfahren wird das Stellungnahmeverfahren erschwert, da eine inhaltliche Würdigung der in den zurückliegenden Verfahren</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

keine Stellungnahme

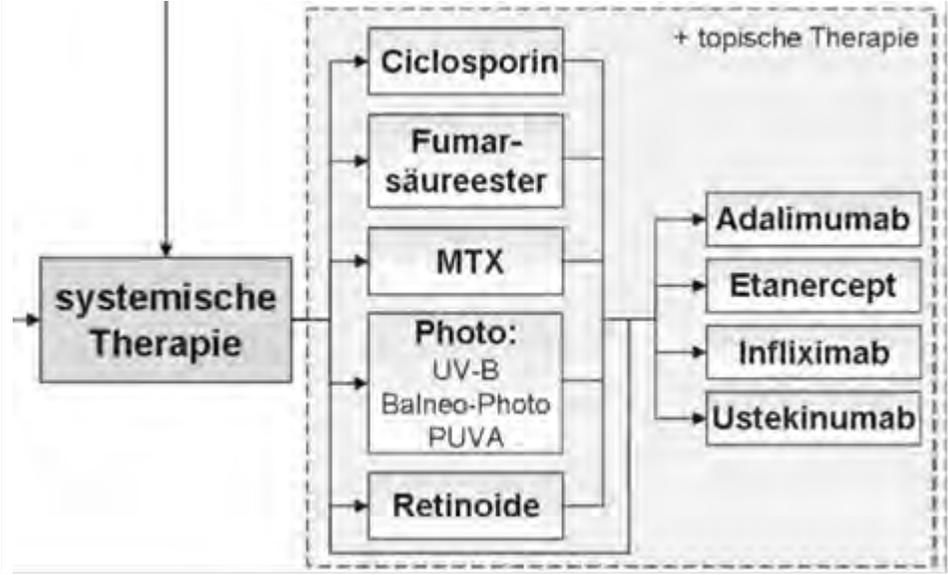
5.10 Stellungnahme: Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH

Datum	22.06.2017
Stellungnahme zu	Ixekizumab / Taltz® (2017-03-01-D-275)
Stellungnahme von	Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH

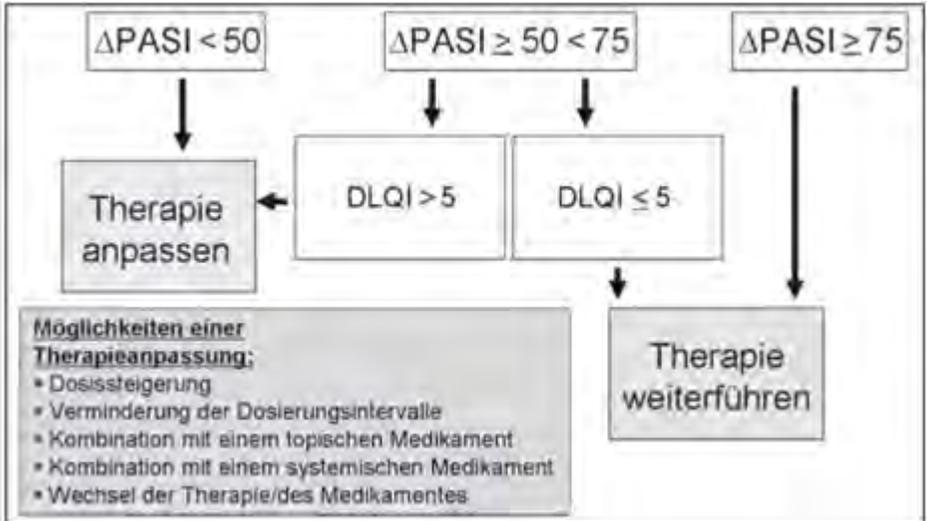
Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>1) Der pharmazeutische Unternehmer Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH nimmt Stellung zum Nutzenbewertungsverfahren des Wirkstoffs Ixekizumab als Hersteller des Wirkstoffs bzw. Arzneimittels</p> <ul style="list-style-type: none">• Methotrexat (metex[®], MTX medac, Methotrexat medac), u.a. zur Behandlung von Psoriasis vulgaris und Psoriasis arthropathica zugelassen [1] [2] [3] [4]. <p>Der vorgenannte Wirkstoff wird in dem zur Bewertung eingereichten Dossier des pharmazeutischen Unternehmers Lilly Deutschland GmbH [5] [6] [7] [8] [9] [10], in den entsprechenden G-BA Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie [11] und in Teilen im entsprechenden IQWiG-Bericht [12] angeführt.</p>	<p>Diese Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p>2) Die durch den Gemeinsamen Bundesausschuss festgelegte zweckmäßige systemische Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet Plaque-Psoriasis [11] [12] entspricht wegen der Nichteinbeziehung der Retinoide nicht den aktuellen nationalen und europäischen Behandlungsleitlinien der Fachgesellschaften [13] [14] [15].</p>	<p>Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO Kriterien zu berücksichtigen. Für die Herleitung der zVT wird auf die Tragenden Gründe verwiesen.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	
<p>3) Die definierten Therapieziele der aktuellen nationalen Behandlungsleitlinie lauten [13]:</p>	<p>vgl. Kommentierung der Stellungnahme von Lilly Deutschland GmbH</p> <p>Für die vorliegende Nutzenbewertung wurden zwei Operationalisierungen des PASI herangezogen. Zum einen die Zeit bis zum Erreichen des PASI 75, 90 oder 100 und zum anderen der Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des PASI-Scores vom Studienbeginn zu Woche 24 um jeweils 100 % (PASI 100), 90 % (PASI 90) und 75 % (PASI 75).</p> <p>Eine PASI 75- bzw. PASI 90-Response wird als patientenrelevant gewertet und zur Ableitung des Zusatznutzens berücksichtigt.</p>

Stellungnehmer: Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
 <p>The flowchart illustrates the following logic:</p> <ul style="list-style-type: none"> If $\Delta\text{PASI} < 50$, the path leads to "Therapie anpassen". If $\Delta\text{PASI} \geq 50 < 75$, the path leads to a decision on DLQI: <ul style="list-style-type: none"> If $\text{DLQI} > 5$, the path leads to "Therapie anpassen". If $\text{DLQI} \leq 5$, the path leads to "Therapie weiterführen". If $\Delta\text{PASI} \geq 75$, the path leads to "Therapie weiterführen". <p>Möglichkeiten einer Therapieanpassung:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dosissteigerung • Verminderung der Dosierungsintervalle • Kombination mit einem topischen Medikament • Kombination mit einem systemischen Medikament • Wechsel der Therapie/des Medikamentes 	
<p>Abbildung 1: Therapieziele bei der Behandlung von Psoriasis.</p> <p>Dahingegen stellt der pharmazeutische Hersteller Lilly die Morbidität-Ergebnisse seiner RHBZ-Studie „anhand der PASI 75, 90 und 100 Response“ dar [5] [9]. Daher entspricht das Nutzendossier des pharmazeutischen Herstellers nicht den Therapiezielen der aktuellen deutschen Behandlungsleitlinie.</p>	
<p>4) Die durch den Hersteller Lilly vorgelegten Daten aus der direktvergleichenden Studie Ixekizumab vs. Fumarsäure vs. oralem Methotrexat [5] [6] [7] [9] kann auch nach Einschätzung von Medac „keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ixekizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ aufweisen [12].</p>	<p>Die weiteren Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>Basis der Nutzenbewertung ist die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegte randomisierte, kontrollierte Studie RHBZ mit einer Studiedauer von 24 Wochen. Dabei handelt es sich um eine multizentrische,</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)												
<p>„Die RHBZ Studie ist eine nationale, multizentrische, randomisierte, 3-armige, aktiv-kontrollierte, offene, parallele Phase 3b Studie mit verblindeter Erhebung der klinischen Endpunkte ...“ [9].</p> <p>Dieses Studiendesign lädt insbesondere in der Initialphase mit unterschiedlichen Dosierungsintervallen zu Verzerrungen geradezu ein. Darüber hinaus wird das Potenzial unerwünschter Nebenwirkungen insbesondere der Initialtherapie von Fumarsäureestern sowohl in Fachmedien als auch in Patientenmaterial hinreichend diskutiert und ist daher allgemein bekannt.</p> <p>Ferner hat der Hersteller Lilly für seinen Methotrexat-Arm die Darreichungsform Tabletten gewählt, wissend, dass parenterales Methotrexat in der Behandlung von Autoimmunerkrankungen besser bioverfügbar ist, eine bessere eine höhere Wirksamkeit erzielt und zudem besser verträglich ist [16] [17] [18] [19].</p> <p>Darüber hinaus etabliert sich in jüngerer Zeit in der Behandlung der Psoriasis mit Methotrexat eine Startdosis von ≥ 15 mg als subkutane Gabe [20] [21] [22].</p> <p>Deshalb möchte Medac auch die Wirksamkeitsdaten von subkutanem Methotrexat nach 24 Wochen aus der METOP-Studie [21] an dieser Stelle ausdrücklich benennen:</p> <table data-bbox="138 1193 1099 1391"> <thead> <tr> <th></th> <th>24 Wochen</th> <th>MTX</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>• PASI 50:</td> <td></td> <td>69%</td> </tr> <tr> <td>• PASI 75:</td> <td></td> <td>51%</td> </tr> <tr> <td>• PASI 90:</td> <td></td> <td>24%</td> </tr> </tbody> </table>		24 Wochen	MTX	• PASI 50:		69%	• PASI 75:		51%	• PASI 90:		24%	<p>offene, aktiv kontrollierte, dreiarmlige Phase-III-Studie zum Vergleich von Ixekizumab mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Methotrexat bzw. Fumarsäureester bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die zuvor noch keine systemische Therapie erhalten hatten. Etwa 40 % der eingeschlossenen Patienten waren vor Studieneinschluss mit einer Phototherapie vorbehandelt: bei ca. 14 % der Patienten erfolgte eine Vortherapie mit Psoralen und Ultraviolett A-Licht (PUVA; sog. Photochemotherapie) und bei 22 % der Patienten war eine Vorbehandlung mit UV-B durchgeführt worden. Bei 6 % der in Studie RHBZ eingeschlossenen Patienten ist unklar, welche Form der Phototherapie-Vorbehandlung sie erhalten hatten. Aus diesem Grund wird nicht die Gesamtpopulation der Studie RHBZ der Bewertung zu Grunde gelegt. Basis der Nutzenbewertung ist unter Berücksichtigung des erstellten Addendums die Photochemotherapie-naive Teilpopulation der Studie RHBZ (ca. 80 % der eingeschlossenen Patienten). In der vorliegenden Nutzenbewertung werden die Auswertungen der Photochemotherapie-naiven Teilpopulation für den Ixekizumab- sowie Fumarsäureester-Arm der Studie abgebildet.</p>
	24 Wochen	MTX											
• PASI 50:		69%											
• PASI 75:		51%											
• PASI 90:		24%											

Stellungnehmer: Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>5) Hinsichtlich der Wertigkeit von Fumarsäureestern zur Behandlung der Psoriasis bittet Medac um Aufnahme und Berücksichtigung der Ergebnisse der BRIGDE-Studie im Verfahren [23].</p>	
<p>6) Der pharmazeutische Hersteller gibt als Jahrestherapiekosten von Methotrexat als Injektionslösung in einer Fertigspritze die den Maximalbetrag von 1.150,33 Euro an [7]. Da Methotrexat in der Behandlung der Psoriasis bis 30 mg zugelassen ist [1] [2], kann dieser Wert nicht stimmen.</p>	<p>Die weiteren Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>Generell wird mit der Darstellung der Festbeträge eine exemplarische Rechnung durchgeführt, da es regelhaft bei Wirkstoffen, die einer Festbetragsgruppe unterliegen, zu preislichen Abweichungen vom Festbetrag kommt.</p>
<p>7) Der pharmazeutische Hersteller Lilly führt bei der Berechnung der Jahrestherapiekosten von zweckmäßigen Vergleichstherapien für den Wirkstoff Methotrexat erfreulicherweise neben der günstigen Darreichungsform Tabletten auch die Darreichungsform Injektionslösung in einer Fertigspritze an [2] [4] [7].</p> <p>Medac erlaubt sich den ergänzenden Hinweis, dass darüber hinaus auch die Darreichungsformen Injektionslösung und insbesondere die besonders patientenfreundliche Injektionslösung in einem Fertigen zur Behandlung der Psoriasis zugelassen und im deutschen Markt erhältlich sind, aber hier nicht angeführt und berechnet werden [1] [3].</p>	<p>Für die Wirkstoffe Ciclosporin und Methotrexat besteht jeweils ein Festbetrag. Mit den regelhaft gesetzlichen Rabatten erhalten die Krankenkassen gemäß § 130a Absatz 3b SGB V für patentfreie, wirkstoffgleiche Arzneimittel einen Abschlag von 10 % des Abgabepreises des pharmazeutischen Unternehmers ohne Mehrwertsteuer.</p>
<p>8) Als Fazit möchte Medac anführen, dass zum einen die hier angeführte Vergleichsstudie von Ixekuzumab vs. Fumarsäureestern vs. oralem Methotrexat nach unserem Ermessen nicht über eine ausreichende Aussagekraft verfügt und zum anderen subkutanes Methotrexat nicht nur im Nebenwirkungsprofil, sondern darüber hinaus in Wirksamkeit und Therapiekosten die attraktivere Wahl</p>	

Stellungnehmer: Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
für Kostenträger darstellt [22] .	
<p>Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie</p> <p>Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben. 2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein. 3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist. <p>Hier stellt sich die Frage, ob nicht das bereits nutzenbewertete Secukinumab [24] die adäquate ZVT ist?</p>	<p><u>Patientenpopulation A</u></p> <p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Ixekizumab zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie in Frage kommen, ist:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Fumarsäureester oder Ciclosporin oder Methotrexat oder Phototherapie (Balneophototherapie²⁹, orale PUVA, NB³⁰-UV-B) <p>Die jeweilige Zulassung der Arzneimittel ist zu berücksichtigen.</p> <p><u>Patientenpopulation B</u></p> <p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Ixekizumab zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die auf andere systemische Therapien einschließlich Ciclosporin, Methotrexat oder PUVA (Psoralen und Ultraviolett A-Licht) nur unzureichend angesprochen haben, oder bei denen eine Kontraindikation oder Unverträglichkeit gegenüber solchen Therapien vorliegt, ist:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Adalimumab oder Infliximab oder Ustekinumab

²⁹ IQWiG-Abschlussbericht zur Balneophototherapie 2006

³⁰ Schmalband-UVB (311 nm)

Stellungnehmer: Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.</p> <p>Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO Kriterien zu berücksichtigen. Für die Herleitung der zVT wird auf die Tragenden Gründe verwiesen.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

keine Stellungnahme

Literaturverzeichnis

- Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH, Fachinformation metex[®] PEN, Wedel November 2016
- [2] Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH, Fachinformation metex[®] 50 mg/ml Injektionslösung, Fertigspritze, Wedel Februar 2017
- [3] Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH, Fachinformation metex[®] Injektionslösung 7,5 mg/ml, Wedel Juli 2015
- [4] Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH, Fachinformation metex[®] Tabletten, Wedel November 2014
- [5] Lilly Deutschland GmbH, Dossier zur Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V: Ixekizumab (Taltz[®]). Modul 1, o.O. 2017
- [6] Lilly Deutschland GmbH, Dossier zur Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V: Ixekizumab (Taltz[®]). Modul 2, o.O. 2017
- [7] Lilly Deutschland GmbH, Dossier zur Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V: Ixekizumab (Taltz[®]). Modul 3A, o.O. 2017
- [8] Lilly Deutschland GmbH, Dossier zur Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V: Ixekizumab (Taltz[®]). Modul 3B, o.O. 2017
- [9] Lilly Deutschland GmbH, Dossier zur Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V: Ixekizumab (Taltz[®]). Modul 4A, o.O. 2017
- [10] Lilly Deutschland GmbH, Dossier zur Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V: Ixekizumab (Taltz[®]). Modul 4B, o.O. 2017
- [11] Gemeinsamer Bundesausschuss, Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie und Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V. Vorgang: Plaque Psoriasis, o.O. 2016
- [12] Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Ixekizumab – (Plaque-Psoriasis) – Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V. Dossierbewertung, Köln 2017 (= IQWiG-Berichte Nr. 514)
- [13] Nast A et al., S3-Leitlinie zur Therapie der Psoriasis vulgaris. Update 2011. JDDG 2011;9 (Suppl. 2):S1–S104
- [14] Nast A et al., European S3-Guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris – Update 2015 – Short version – EDF in cooperation with EADV and IPC. JEADV 2015;29:2277-2294
- [15] Pathirana D et al., European S3-Guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris. JEADV 2009;23 Suppl 2:1-70
- [16] O'Connor A et al., The rapid kinetics of optimal treatment with subcutaneous methotrexate in early inflammatory arthritis: an observational study. BMC Musculoskelet Disord. 2016;17:364
- [17] Schiff MH et al., Head-to-head, randomised, crossover study of oral versus subcutaneous methotrexate in patients with rheumatoid arthritis: drug-exposure limitations of oral methotrexate at doses ≥ 15 mg may be overcome with subcutaneous administration. Ann Rheum Dis. 2014;73:1549-1551
- [18] Pichlmeier U, Heuer KU, Subcutaneous administration of methotrexate with a prefilled autoinjector pen results in a higher relative bioavailability compared with oral administration of methotrexate. Clin Exp Rheumatol. 2014;32:563-571

- [19] Borman P et al., Letter to the Editor. Subcutaneous (SC) Methotrexate (MTX) is Better and Well-Tolerable than Oral MTX in Rheumatoid Arthritis Patients, Switched from Oral to SC Administration Due to Gastrointestinal Side Effects. *Open Rheumatol J.* 2014;8:18-19
- [20] Reich K et al., Therapie mit Methotrexat in der Dermatologie. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2012;10:363-370
- [21] Warren RB et al., An intensified dosing schedule of subcutaneous methotrexate in patients with moderate to severe plaque-type psoriasis (METOP): a 52 week, multi-centre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2017;389:528-537
- [22] Warren RB et al., British Association of Dermatologists' guidelines for the safe and effective prescribing of methotrexate for skin disease 2016. *Br J Dermatol.* 2016;175:23-44
- [23] Mrowietz U et al., Efficacy and safety of LAS41008 (dimethyl fumarate) in adults with moderate-to-severe chronic plaque psoriasis: a randomized, double-blind, Fumaderm[®] - and placebo-controlled trial (BRIDGE). *Br J Dermatol.* 2017;176:615-623
- [24] Gemeinsamer Bundesausschuss, Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie und Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V. Vorgang: Plaque Psoriasis, o.O. 2016

5.11 Stellungnahme: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

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)

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>	<p>Die allgemeinen Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</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)
-----------------	--	---

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 Ixekizumab</p> <table border="1" data-bbox="318 778 1167 1241"> <thead> <tr> <th data-bbox="318 778 434 852">Fragestellung</th> <th data-bbox="434 778 833 852">Indikation^a</th> <th data-bbox="833 778 1167 852">ZVT^b</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="318 852 434 1011">A</td> <td data-bbox="434 852 833 1011">erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische und/oder Phototherapie geeignet sind^c</td> <td data-bbox="833 852 1167 1011">Fumarsäureester oder Ciclosporin oder Methotrexat oder Phototherapie (Balneophototherapie, orale PUVA, NB-UVB)^d</td> </tr> <tr> <td data-bbox="318 1011 434 1241">B</td> <td data-bbox="434 1011 833 1241">erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die auf andere systemische Therapien einschl. Ciclosporin, Methotrexat oder PUVA (Psoralen und Ultraviolett A-Licht) nur unzureichend angesprochen haben, oder bei denen eine Kontraindikation vorliegt</td> <td data-bbox="833 1011 1167 1241">Adalimumab oder Infliximab oder Ustekinumab^d</td> </tr> </tbody> </table>	Fragestellung	Indikation ^a	ZVT ^b	A	erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, 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-Psoriasis, die auf andere systemische Therapien einschl. Ciclosporin, Methotrexat oder PUVA (Psoralen und Ultraviolett A-Licht) nur unzureichend angesprochen haben, oder bei denen eine Kontraindikation vorliegt	Adalimumab oder Infliximab oder Ustekinumab ^d	<p><u>Patientenpopulation A</u></p> <p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Ixekizumab zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie in Frage kommen, ist:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Fumarsäureester oder Ciclosporin oder Methotrexat oder Phototherapie (Balneophototherapie³¹, orale PUVA, NB³²-UV-B) <p>Die jeweilige Zulassung der Arzneimittel ist zu berücksichtigen.</p> <p><u>Patientenpopulation B</u></p> <p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Ixekizumab zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die auf andere systemische Therapien einschließlich Ciclosporin, Methotrexat oder PUVA (Psoralen und Ultraviolett A-Licht) nur unzureichend angesprochen haben, oder bei denen eine Kontraindikation oder Unverträglichkeit gegenüber solchen Therapien vorliegt, ist:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Adalimumab oder Infliximab oder Ustekinumab
Fragestellung	Indikation ^a	ZVT ^b									
A	erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, 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-Psoriasis, die auf andere systemische Therapien einschl. Ciclosporin, Methotrexat oder PUVA (Psoralen und Ultraviolett A-Licht) nur unzureichend angesprochen haben, oder bei denen eine Kontraindikation vorliegt	Adalimumab oder Infliximab oder Ustekinumab ^d									

³¹ IQWiG-Abschlussbericht zur Balneophototherapie 2006

³² Schmalband-UVB (311 nm)

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 895"> <tr> <td data-bbox="315 389 432 456"></td> <td data-bbox="432 389 833 456">on oder Unverträglichkeit gegenüber solchen Therapien vorliegt</td> <td data-bbox="833 389 1151 456"></td> </tr> <tr> <td colspan="3" data-bbox="315 456 1151 895"> <p>a: Voraussetzung ist, dass nur Patienten behandelt werden, für die eine alleinige topische Therapie nicht ausreichend ist.</p> <p>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>c: Diese Population umfasst alle Patienten des zugelassenen Anwendungsgebiets abzüglich der in Fragestellung B benannten Patienten.</p> <p>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>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> </td> </tr> </table> <p>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>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 Uste-</p>		on oder Unverträglichkeit gegenüber solchen Therapien vorliegt		<p>a: Voraussetzung ist, dass nur Patienten behandelt werden, für die eine alleinige topische Therapie nicht ausreichend ist.</p> <p>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>c: Diese Population umfasst alle Patienten des zugelassenen Anwendungsgebiets abzüglich der in Fragestellung B benannten Patienten.</p> <p>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>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>Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.</p> <p>Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO Kriterien zu berücksichtigen. Für die Herleitung der ZVT wird auf die Tragenden Gründe verwiesen.</p> <p>Gemäß Zulassung sind jene Patienten vom Anwendungsgebiet umfasst, die für eine systemische Therapie in Frage kommen; dies schließt den Einsatz von phototherapeutischen Verfahren im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht aus, auch wenn diese nicht den systemischen Therapien zugeordnet werden. Unter Abwägung des Nutzen-Schaden-Verhältnisses in Verbindung mit patientenindividuellen Faktoren sowie Krankheitsverläufen stellen nach ärztlicher Maßgabe phototherapeutische und photochemotherapeutische Verfahren in Form der Balneophototherapie, orale PUVA- bzw. NB-UVB-Bestrahlung mögliche und geeignete Therapieoptionen dar. Patientenindividuell kann es auch in Einzelfällen angezeigt sein, betroffene Hautareale mit phototherapeutischen Verfahren ergänzend zu einer systemischen Therapie zu behandeln (soweit dies gemäß</p>
	on oder Unverträglichkeit gegenüber solchen Therapien vorliegt							
<p>a: Voraussetzung ist, dass nur Patienten behandelt werden, für die eine alleinige topische Therapie nicht ausreichend ist.</p> <p>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>c: Diese Population umfasst alle Patienten des zugelassenen Anwendungsgebiets abzüglich der in Fragestellung B benannten Patienten.</p> <p>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>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>								

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>kimumab 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>	<p>Fachinformation nicht kontraindiziert ist). Im Rahmen einer Studie könnte eine solche Option in beiden Armen eingesetzt werden. Demnach kommen diese Verfahren als zweckmäßige Vergleichstherapie im Anwendungsgebiet in Betracht.</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>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>A)</p> <p>Basis der Nutzenbewertung ist die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegte randomisierte, kontrollierte Studie RHBZ mit einer Studiendauer von 24 Wochen. Dabei handelt es sich um eine multizentrische, offene, aktiv kontrollierte, dreiarmige Phase-III-Studie zum Vergleich von Ixekizumab mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Methotrexat bzw. Fumarsäureester bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die zuvor noch keine systemische Therapie erhalten hatten. Etwa 40 % der eingeschlossenen Patienten waren vor Studieneinschluss mit einer Phototherapie vorbehandelt: bei ca. 14 % der Patienten erfolgte eine Vortherapie mit Psoralen und Ultraviolett A-Licht (PUVA; sog. Photochemotherapie) und bei 22 % der Patienten war eine Vorbehandlung mit UV-B durchgeführt worden. Bei 6 % der in Studie RHBZ eingeschlossenen Patienten ist unklar, welche Form der Phototherapie-Vorbehandlung sie erhalten hatten. Aus diesem Grund wird nicht die Gesamtpopulation der Studie RHBZ der Bewertung zu Grunde gelegt. Basis der Nutzenbewertung ist unter Berücksichtigung des erstellten Addendums die Photochemotherapie-naive Teilpopulation der Studie RHBZ (ca. 80 % der eingeschlossenen Patienten). In der vorliegenden Nutzenbewertung werden die Auswertungen der Photochemotherapie-naiven Teilpopulation für den</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>	<p>Ixekizumab- sowie Fumarsäureester-Arm der Studie abgebildet.</p> <p>B)</p> <p>Basis der Nutzenbewertung ist die vom pharmazeutischen Unternehmen vorgelegte Interimsanalyse zu Woche 24 der laufenden, randomisierten, doppelblinden Parallelgruppenstudie IXORAS (RHBS). Dabei handelt es sich um eine multizentrische, aktiv kontrollierte, zweiarmige Phase-III-Studie zum Vergleich von Ixekizumab mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Ustekinumab bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die ein Therapieversagen, eine Kontraindikation oder eine Unverträglichkeit gegenüber mindestens einer systemischen Therapie einschließlich Methotrexat, Ciclosporin oder Phototherapie hatten. Der Schweregrad der Plaque-Psoriasis war in der Studie definiert über einen Psoriasis Area and Severity Index (PASI) ≥ 10. Insgesamt wurden 302 Patienten randomisiert, nach Körpergewicht und Studienzentrum stratifiziert und einer Behandlung mit Ixekizumab (n=136) oder Ustekinumab (n=166) zugewiesen. Die Studiendauer der noch laufenden Studie beträgt ohne optionale Extensionsphase 52 Wochen, unterteilt in eine 12-wöchige Induktions- sowie eine 40-wöchige Erhaltungsphase. Sowohl Ixekizumab als auch Ustekinumab wurden subkutan nach einer initialen Auftitrering im festen Dosierungsschema fachinformationskonform alle 4 bzw. 12 Wochen verabreicht. Der primäre Endpunkt der Studie ist die PASI 90-Response zu Woche 12 und als sekundäre Endpunkte wurden die Remission (PASI 100), Symptomatik, gesundheitsbezogene Le-</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 Dossierbewertung 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>	<p>bensqualität sowie Nebenwirkungen zu Woche 12 erfasst. In der vorliegenden Nutzenbewertung werden die Auswertungen der geplanten Interimsanalyse in Woche 24 abgebildet.</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>Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene</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>	<p>vgl. Kommentierung der Stellungnahme von Lilly Deutschland GmbH</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>Gesamtmortalität</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>Remission</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 	<p>Für die vorliegende Nutzenbewertung wurden zwei Operationalisierungen des PASI herangezogen. Zum einen die Zeit bis zum Erreichen des PASI 75, 90 oder 100 und zum anderen der Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des PASI-Scores vom Studienbeginn zu Woche 24 um jeweils 100 % (PASI 100), 90 % (PASI 90) und 75 % (PASI 75).</p> <p>Eine PASI 75- bzw. PASI 90-Response wird als patientenrelevant gewertet und zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.</p> <p><u>Patientenpopulation B</u></p> <p>Für die Patienten, die auf andere systemische Therapien einschließlich Ciclosporin, Methotrexat oder PUVA (Psoralen und Ultraviolett A-Licht) nur unzureichend angesprochen haben, oder bei denen eine Kontraindikation oder Unverträglichkeit gegenüber solchen Therapien vorliegt, zeigt sich sowohl in den Endpunktkategorien Remission anhand des PASI 100 sowie des NAPS 100, als auch in der Verbesserung des PASI-Scores um 75 % bzw. 90 % ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Ixekizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Ustekinumab.</p> <p>In der Kategorie Morbidität wurden die krankheitsspezifischen Symptome Hautschmerz und Juckreiz erfasst, die bei der Erkrankung Plaque-Psoriasis von Bedeutung sind. Bei diesen Symptomen konnten jedoch keine signifikanten Unterschiede zwischen den bei-</p>

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>NRS Juckreiz</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>Gesundheitszustand (EQ-5D)</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>	<p>den Studienarmen gezeigt werden. Es wäre zu erwarten gewesen, dass sich die Gruppenunterschiede im PASI (75, 90 und 100) auch in diesen Symptomen widerspiegeln.</p> <p>In der Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des DLQI ergeben sich positive Effekte, die einen Vorteil von Ixekizumab gegenüber Ustekinumab belegen.</p> <p>In der Kategorie Nebenwirkungen zeigen sich keine Vor- oder Nachteile von Ixekizumab im Vergleich zu Ustekinumab bei Betrachtung von UE, SUE und Abbruch wegen UE. Für die spezifische Nebenwirkung „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ zeigt sich ein höherer Schaden von Ixekizumab gegenüber Ustekinumab, der die positiven Effekte aus den Kategorien Morbidität und Lebensqualität jedoch nicht in Frage stellt.</p> <p>In der Gesamtbetrachtung werden die Effekte von Ixekizumab deshalb als bisher gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne von § 2 Absatz 3 bewertet und das Ausmaß des Zusatznutzens als gering eingestuft.</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>Gesundheitsbezogene Lebensqualität (LQ):</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>bzgl. des Schadens</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>	<p><u>Patientenpopulation A</u></p> <p>Für Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie in Frage kommen, zeigt sich in den Endpunktkategorien Remission sowohl anhand des PASI 100, als auch in der Verbesserung des PASI-Scores um 75 % bzw. 90 % sowie in den Symptomendpunkten Erscheinungsfreiheit Gesicht/Hals und Hautschmerz ein beträchtlicher, statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Ixekizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Fumarsäureester. Auch zeigt sich für das Symptom Juckreiz ein positiver Effekt zugunsten von Ixekizumab.</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>	<p>In der Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität ergeben sich ebenfalls deutliche positive Effekte, die einen Vorteil von Ixekizumab gegenüber Fumarsäureester belegen. In der Kategorie Nebenwirkungen zeigen sich Vorteile für Ixekizumab im Vergleich zu Fumarsäureester bei Betrachtung des Sicherheitsendpunkts „Abbruch wegen UE“, während für die UE von Ixekizumab weder Vor- noch Nachteile ableitbar sind.</p> <p>In der Gesamtschau werden die positiven Effekte von Ixekizumab auf alle untersuchten Morbiditäts-Endpunkte und auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie als bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens bewertet und das Ausmaß des Zusatznutzens als beträchtlich eingestuft.</p> <p><u>Patientenpopulation B</u></p> <p>s. Ausführungen zur IXORAS-Studie</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.

5.12 Stellungnahme: Prof. Dr. Matthias Augustin

Datum	04.06.2017
Stellungnahme zu	Ixekizumab
Stellungnahme von	Prof. Dr. Matthias Augustin für Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG) PsoNet e.V. – Regionale Psoriasisnetze in Deutschland Nationale Versorgungskonferenz zur Psoriasis Institut für Versorgungsforschung in der Dermatologie und bei Pflegeberufen (IVDP), Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Dr. Matthias Augustin

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Psoriasis vulgaris ist eine mit 2,5 % Prävalenz häufige und für viele Betroffene und ihre Angehörigen äußerst belastende chronisch-entzündliche Erkrankung der Haut, die sich auch an vielen weiteren Zielorganen als Komorbidität manifestieren kann (Augustin [1,15]). Etwa 20% der Patientinnen und Patienten in dermatologischer Versorgung weisen zudem eine Psoriasis-Arthritis auf. Die Komorbidität für kardiovaskuläre, metabolische und autoimmunologische Erkrankungen sowie Depression ist signifikant und etwa um den Faktor zwei gegenüber den Betroffenen erhöht, dies bei hohem klinischen Schweregrad noch stärker (Augustin 2014 [4], Augustin 2010 [5,6]). Entsprechend hoch sind auch die Krankheitskosten der schweren Psoriasis (Sohn [2]).</p> <p>Etwa 20 % der Betroffenen in der Versorgung haben eine mittelschwere bis schwere Form der Erkrankung, wobei der Schweregrad international meist über einen überschwelligen objektiven (PASI) wie auch subjektiven Schweregrad (DLQI) definiert wird. Die Einbussen an Lebensqualität können erheblich sein [15] und übertreffen die vieler anderer chronischer Krankheiten (Rapp, [3]).</p> <p>Die WHO stufte in ihrer Resolution vom 23.5.2014 Psoriasis als eine von fünf besonders versorgungsrelevanten, nicht-ansteckenden Erkrankungen (Non-communicable diseases) ein [14]). In ihrem „Psoriasis Global Report 2016“ weist die WHO auf das weltweite Problem der Stigmatisierung und fehlenden Ernstnahme dieser Erkrankung trotz häufig sehr hoher Krankheitslast hin [12]). Sie betont die Notwendigkeit eines weltweit gerechten Zuganges zu einer leitliniengerechten, zeitgemäßen Versorgung und fordert die Mitgliedsstaaten zur aktiven Unter-</p>	<p>Die allgemeinen Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. Matthias Augustin

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>stützung gegen Stigmatisierung und für mehr Versorgungsqualität auf.</p> <p>Gemäß der deutschen AWMF-S3-Leitlinie wie auch der analogen europäischen Leitlinie besteht für Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Psoriasis der Haut grundsätzlich eine Indikation für eine systemische Therapie, für die in Deutschland derzeit elf Wirkstoffe zu Verfügung stehen, davon fünf konventionelle und sechs Biologika.</p> <p>Die Versorgungsqualität der Psoriasis vulgaris hat sich in den letzten zehn Jahren im Zuge eines systematischen Programmes auf der Basis nationaler Versorgungsziele nachhaltig und messbar verbessert (Augustin 2016; [7]). Dies gilt bisher allerdings lediglich für Patienten, die in qualifizierter und umfassender dermatologischer Versorgung sind [8-10]. Zu dieser tragen insbesondere die etwa 800 dermatologischen Praxen und Kliniken bei, die in regionalen Psoriasis-Netzen organisiert sind [11]). Von diesen gehen über 80% der Verordnungen von Systemtherapeutika und Biologika aus. Diese Versorgung wird seit 2008 im deutschen Psoriasis Register PsoBest systematisch auf Patientensicherheit, Versorgungsqualität und „Best-Practice“ geprüft [16]. Das Versorgungsverhalten in PsoBest wird auch in der vorliegenden Kommentierung als Maß der Routineversorgung zu Grunde gelegt.</p> <p>Vor diesem Hintergrund nimmt Prof. Augustin in Vertretung der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft und der Regionalen Psoriasisnetze in Deutschland (PsoNet) sowie als Sprecher der Nationalen Versorgungskonferenz zur Psoriasis im vorliegenden Anhörungsverfahren Stellung.</p> <p>Die DDG und die regionalen Psoriasisnetze begrüßen grundsätzlich die positive Nutzenbewertung zu Ixekizumab. Die Einführung nutzenbringender Wirkstoffe in die Versorgung unterstützt die Umsetzung der Nationalen Versorgungsziele zur Psoriasis 2016-2020 ([13]), welche durch</p>	

Stellungnehmer: Prof. Dr. Matthias Augustin

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
die Nationale Versorgungskonferenz Psoriasis in Fortsetzung der Versorgungsziele 2010-2015 konsentiert wurden.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Dr. Matthias Augustin

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 11 und weitere	<p>Zitat: „... Diese ist grundsätzlich für die Beantwortung der vorliegenden Fragestellung geeignet, allerdings können die vom pU präsentierten, auf Auswertungen der Gesamtpopulation beruhenden, Ergebnisse nicht für die Bewertung des Zusatznutzens von Ixekizumab herangezogen werden.“</p> <p>Stellungnahme:</p> <p>Diese Schlussfolgerung ist nicht aus den vorgelegten Studienergebnissen und Fakten abzuleiten. Die Studienkohorte ist zu 100% naiv für Systemtherapien, so dass für sie ausnahmslos das Kriterium des GBA „erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische und / oder Phototherapie geeignet sind“ gilt. Die Formulierung „und/oder“ ist hier maßgeblich.</p> <p>Es ist in diesem Zusammenhang zu betonen, dass die Phototherapie mit Ausnahme der systemischen PUVA (die in der vorliegenden Studie nur bei wenigen Patienten vorausgehend durchgeführt worden war) nicht zur Systemtherapie gezählt wird. Eine Abgrenzung von Phototherapie und Systemtherapie nehmen dabei sowohl die deutsche wie auch die europäische Leitlinie und nicht zuletzt die regulatorischen Behörden vor. Auch in der einschlägigen dermatologischen Literatur und in Grundlagenarbeiten wird die Photothera-</p>	<p>Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO Kriterien zu berücksichtigen. Für die Herleitung der zVT wird auf die Tragenden Gründe verwiesen.</p> <p>Gemäß Zulassung sind jene Patienten vom Anwendungsgebiet umfasst, die für eine systemische Therapie in Frage kommen; dies schließt den Einsatz von phototherapeutischen Verfahren im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht aus, auch wenn diese nicht den systemischen Therapien zugeordnet werden. Unter Abwägung des Nutzen-Schaden-Verhältnisses in Verbindung mit patientenindividuellen Faktoren sowie Krankheitsverläufen stellen nach ärztlicher Maßgabe phototherapeutische und photochemotherapeutische Verfahren in Form der Balneophototherapie, orale PUVA- bzw. NB-UV-B-Bestrahlung mögliche und geeignete Therapieoptionen dar. Patientenindividuell kann es auch in Einzelfällen angezeigt sein, betroffene Hautareale mit phototherapeutischen Verfahren ergänzend zu einer systemischen Therapie zu behandeln (soweit dies gemäß Fachinformation nicht kontraindiziert ist). Im Rahmen einer Studie könnte eine solche Option in beiden Armen eingesetzt werden. Demnach kommen diese Verfahren als zweckmäßige Vergleichstherapie im Anwendungsgebiet in Betracht.</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. Matthias Augustin

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>pie als physikalisch wirksames Verfahren mit weit überwiegender Wirkung auf die Haut und bestenfalls mittelbaren systemischen Effekten angesehen. Auf keinen Fall wird im vorliegenden Dossier die erforderliche Nicht-Exposition gegenüber systemischen Antipsoriasisika durch Phototherapien durchbrochen.</p> <p>Vor diesem Hintergrund darf die Subgruppe I (Fragestellung A: Systemtherapie-naive Patienten) nicht aus den vorgenannten formellen Gründen aus der Nutzenbewertung ausgeschlossen werden.</p>	<p>Basis der Nutzenbewertung für Patientenpopulation A ist die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegte randomisierte, kontrollierte Studie RHBZ mit einer Studiendauer von 24 Wochen. Dabei handelt es sich um eine multizentrische, offene, aktiv kontrollierte, dreiarmlige Phase-III-Studie zum Vergleich von Ixekizumab mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Methotrexat bzw. Fumarsäureester bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die zuvor noch keine systemische Therapie erhalten hatten. Die Erhebung der klinischen Endpunkte (PASI, Erscheinungsfreiheit Gesicht/ Hals, Erscheinungsfreiheit Genitalbereich, NAPPA-CLIN, SF-36) erfolgte verblindet. Etwa 40 % der eingeschlossenen Patienten waren vor Studieneinschluss mit einer Phototherapie vorbehandelt: bei ca. 14 % der Patienten erfolgte eine Vortherapie mit Psoralen und Ultraviolett A-Licht (PUVA; sog. Photochemotherapie) und bei 22 % der Patienten war eine Vorbehandlung mit UV-B durchgeführt worden. Bei 6 % der in Studie RHBZ eingeschlossenen Patienten ist unklar, welche Form der Phototherapie-Vorbehandlung sie erhalten hatten. Aus diesem Grund wird nicht die Gesamtpopulation der Studie RHBZ der Bewertung zu Grunde gelegt. Basis der Nutzenbewertung ist unter Berücksichtigung des erstellten Addendums die Photochemotherapie-naive Teilpopulation der Studie RHBZ (ca. 80 % der eingeschlossenen Patienten).</p>
S. 6 und S.	<p>Zitat S. 6: Bewertung der Morbidität durch PASI100</p> <p>Zitat S. 21: „Die Endpunkte PASI90 und PASI75 werden in der fol-</p>	<p>vgl. Kommentierung der Stellungnahme von Lilly Deutschland GmbH</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. Matthias Augustin

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
21	<p>genden Tabelle12 ergänzend dargestellt, aber aufgrund der Unsicherheit in der Interpretation der Ergebnisse nicht für die Bewertung des Zusatznutzens herangezogen.“</p> <p>Stellungnahme:</p> <p>Wir weisen mit Nachdruck darauf hin, dass nicht nur PASI 100, sondern auch besonders PASI 75 und PASI 90 wichtige und patientenrelevante Therapieziele wie auch Endpunkte sind. Deren Eignung als Endpunkte ist auf nationaler wie internationaler Ebene hinreichend belegt und wurde von uns in den vorausgehenden Stellungnahmen zu Secukinumab und zu Apremilast bereits detailliert begründet. Dieser Begründung ist im Übrigen auch der Gemeinsame Bundesausschuss in seinem Beschluss vom 27.11.2015 erfreulicherweise gefolgt. Die Kernaussagen aus der damaligen Stellungnahme sind am Ende der aktuellen Stellungnahme nochmals zusammengefasst.</p> <p>Der Stellungnehmende legt dringend nahe, die Bewertungen primär auf PASI75- und PASI90-Daten zu fokussieren. Im Ergebnis wird sich hieraus keine andere Nutzenlage ergeben, doch wird diese Methodenwahl der Versorgungsevidenz und der Patientenperspektive weitaus gerechter.</p>	<p>Für die vorliegende Nutzenbewertung wurden zwei Operationalisierungen des PASI herangezogen. Zum einen die Zeit bis zum Erreichen des PASI 75, 90 oder 100 und zum anderen der Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des PASI-Scores vom Studienbeginn zu Woche 24 um jeweils 100 % (PASI 100), 90 % (PASI 90) und 75 % (PASI 75).</p> <p>Eine PASI 75- bzw. PASI 90-Response wird als patientenrelevant gewertet und zur Ableitung des Zusatznutzens berücksichtigt.</p>
S. 24	<p>Zitat: „Für die Symptompunkte Erscheinungsfreiheit in Gesicht / Hals, im Genitalbereich oder der Fingernägel (erhoben über den NAPS) liegen keine verwertbaren Daten vor.“</p>	<p>Der NAPS ist ein validiertes Instrument zur Bewertung einer Nagel-Psoriasis durch den Prüfarzt. Dabei werden die Läsionen des Nagels und des Nagelbetts eines jeden Nagels getrennt erfasst. Jeder</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. Matthias Augustin

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Stellungnahme:</p> <p>Das IQWiG macht geltend, dass für die Bewertung u.a. der Nagelveränderungen keine hinreichende Datengrundlage gegeben sei, da zum Baseline-Zeitpunkt nur etwa 50 % der Patienten in beiden Beobachtungsgruppen eine Nagelbeteiligung gehabt hätten. Letzteres ist zutreffend, jedoch auch der Normalfall bei Psoriasis. Die confirmatorische Analyse der NAPS I 100-Werte wäre möglich und sinnvoll gewesen.</p>	<p>Nagel kann maximal 8 Punkte zur Gesamtpunktzahl (0 bis 4 Punkte jeweils für die Bewertung der Nagelmatrix sowie des Nagelbetts) beitragen. Bei der Bewertung aller Fingernägel ergibt sich so ein Gesamtscore zwischen 0 und 80 oder ein Gesamtscore zwischen 0 und 160 unter zusätzlicher Einbeziehung aller Fußnägel. Je höher der Score ist, desto stärker ist der Befall der Nägel. Für die vorliegende Nutzenbewertung wurden zwei Operationalisierungen des NAPS I herangezogen. Zum einen die mittlere Veränderung des Gesamtscores des NAPS I von Baseline zu Behandlungswoche 24 sowie der Anteil an Patienten, die zu Woche 24 eine Verbesserung des NAPS I-Scores um 100 % zeigten.</p> <p>Eine Reduktion im NAPS I um 100 % (NAPS I 100), welche einen kompletten Rückgang der Nagel-Psoriasis beschreibt, wird als patientenrelevant erachtet. Es zeigt sich für den NAPS I 100 bei Patienten, bei denen zu Studienbeginn ein Nagelbefall vorlag, ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Ixekizumab gegenüber Ustekinumab (51 % im Ixekizumab-Arm vs. 25 % im Ustekinumab-Arm: RR 2,28 [95 %-KI 1,27; 3,29]; p-Wert = 0,021).</p>
S. 24, S. 43-	Zitat: „Für den Symptomendpunkt Juckreiz wird die mittlere Veränderung des Juckreizes auf einer numerischen Skala von Baseli-	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Prof. Dr. Matthias Augustin

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
45	<p>ne zur Behandlungswoche 24 betrachtet.“</p> <p>Stellungnahme: Hier ist eine Responderanalyse aufgrund der besser darstellbaren Patientenrelevanz der Mittelwertanalyse vorzuziehen. Der Verzicht auf diese erklärt sich nicht.</p>	
S. 29	<p>Zitat in Tab. 17: „Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen Klo < 0,80.“</p> <p>Stellungnahme: In der Beimessung eines „beträchtlichen“ Zusatznutzens für PASI100 lässt das IQWiG erkennen, dass es die vorliegende Indikation „schwere Psoriasis“ einer nicht schwerwiegenden Kategorie zuordnet und damit ein höheres Maß an Nutzen aufgrund der fehlenden Krankheitsschwere ausschließt. Dies ist eine nicht nur unzutreffende, sondern für Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Psoriasis grundsätzlich benachteiligende Einstufung. Die mit Biologika behandelten Patienten mit schwerer Psoriasis weisen vielmehr äußerst starke Krankheitslast auf (vgl. allgemeine einleitende Bemerkung), die nach allen Studiendaten ebenso stark oder stärker als viele andere chronische Erkrankungen und Tumorleiden sind. Das IQWiG und der GBA werden gebeten, diesen Sachverhalt klarzustellen und im Einklang mit der Resolution der WHO von 2014 und dem WHO Global Report 2016 die hohe Krankheitslast</p>	<p><u>Patientenpopulation A</u></p> <p>Es liegt ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Ixekizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Fumarsäureester vor.</p> <p>Für Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie in Frage kommen, zeigt sich in den Endpunktkategorien Remission sowohl anhand des PASI 100, als auch in der Verbesserung des PASI-Scores um 75 % bzw. 90 % sowie in den Symptomendpunkten Erscheinungsfreiheit Gesicht/Hals und Hautschmerz ein beträchtlicher, statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Ixekizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Fumarsäureester. Auch zeigt sich für das Symptom Juckreiz ein positiver Effekt zugunsten von Ixekizumab. In der Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität ergeben sich ebenfalls deutliche positive Effekte, die einen Vorteil von Ixekizumab gegenüber Fumarsäureester belegen. In der Kate-</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. Matthias Augustin

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>(„disease burden“) der mittelschweren bis schweren Psoriasis anzuerkennen. Folgerichtig müsste dann bei Vorliegen starker Nutzeneffekte ein erheblicher und nicht nur beträchtlicher Zusatznutzen attestiert werden.</p>	<p>gorie Nebenwirkungen zeigen sich Vorteile für Ixekizumab im Vergleich zu Fumarsäureester bei Betrachtung des Sicherheitsendpunkts „Abbruch wegen UE“, während für die UE von Ixekizumab weder Vor- noch Nachteile ableitbar sind.</p> <p>In der Gesamtschau werden die positiven Effekte von Ixekizumab auf alle untersuchten Morbiditäts-Endpunkte und auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie als bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens bewertet und das Ausmaß des Zusatznutzens als beträchtlich eingestuft.</p> <p><u>Patientenpopulation B</u></p> <p>Für Patienten, die auf andere systemische Therapien einschließlich Ciclosporin, Methotrexat oder PUVA (Psoralen und Ultraviolett A-Licht) nur unzureichend angesprochen haben, oder bei denen eine Kontraindikation oder Unverträglichkeit gegenüber solchen Therapien vorliegt (Patientenpopulation B) liegt für Ixekizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Ustekinumab ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen vor.</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. Matthias Augustin

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 41	<p>Zitat: „Diese Angaben des pU ermöglichen keine Einschätzung, ob die Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind.“</p> <p>Stellungnahme: Wenn das IQWiG Zweifel an der Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf deutsche Versorgungsverhältnisse äußert, sollten diese sachlich detailliert aufgeführt sowie begründet werden.</p>	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.
S. 43	<p>Zitat: „Wie oben beschrieben, gehen in die Auswertung des PASI Informationen zu Ausmaß und zur Schwere von patientenrelevanten Symptomen an verschiedenen Körperregionen ein [18]. Diese Informationen werden zu einem einzelnen Gesamtscore zusammengefasst. Wenn sich die Symptomatik im Verlaufe einer Therapie verbessert, aber noch Symptome verbleiben, gibt der resultierende PASI-Score deshalb keine Informationen dazu, an welchen Körperregionen diese auftreten. Aufgrund der Anlage des Instrumentes erlauben Auswertungen zur Response (also PASI 90 oder PASI 75) deshalb auch keine Rückschlüsse dazu, wie belastend die verbleibenden Symptome für die Patienten sind ...“</p> <p>Stellungnahme: Bei der Bewertung der Körperareale vermutet IQWiG, dass eine Reduktion des PASI und ein Verbleib von restlichen Läsionen ausschliesslich auf eine besonders markante Zone, zum Beispiel sicht-</p>	Ein PASI 75- bzw. PASI 90-Response wird als patientenrelevant gewertet und zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen.

Stellungnehmer: Prof. Dr. Matthias Augustin

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	bare Körperregion erfolgen könnte. Dies ist theoretisch denkbar, jedoch weit weg von allen praktischen Erfahrungen und Daten. Es ist auch in der Literatur niemals beschrieben. Dagegen spricht auch, dass die Differenzen des DLQI vorliegend wie auch in der Literatur mit den relativen PASI-Reduktionen um 75% und 90% signifikant korrelieren und somit kein messbarer residueller Hautzustand in besonderer Topologie eintritt, der von den Patienten als besonders belastend erlebt wird. Zur abschließenden Klärung wäre eine Subgruppenanalyse nach verbliebenen Körperarealen möglich, aber nicht .	
S. 53	<p>Zitat: „In den Publikationen [24,27-29] zur Bestimmung des Anteils der mittelschweren bis schweren Form der Plaque-Psoriasis sowie des Anteils der Patienten, die für eine systemische Therapie infrage kommen, stimmt die Schweregradeinteilung nicht mit der Definition in der Versorgungsleitlinie [23] bzw. dem europäischen Konsensus [33] überein, auf die sich der pU in seinem Dossier bezieht., ...“</p> <p>Stellungnahme:</p> <p>Die Publikationen (24, 27-29) stehen hinsichtlich der Schweregradeinteilung der Psoriasis nicht im Widerspruch zu dem Quellen (23) und (33).</p> <p>Der Vollständigkeit halber sei erwähnt, dass die zitierte Leitlinie (23) keine Versorgungsleitlinie, sondern eine Therapieleitlinie der AWMF ist. Sie hat nicht den Anspruch, eine normative Formulie-</p>	<p>Die weiteren Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>Generell bleiben initiale Induktionsschemata, für die Kostendarstellung unberücksichtigt, da es sich bei der vorliegenden Indikation um chronische Erkrankung mit kontinuierlichem Therapiebedarf handelt und in der Regel nach initialer Titration keine erneute Titration bzw. Dosisanpassung erforderlich ist.</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. Matthias Augustin

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	rung des Schweregrades der Psoriasis zu leisten.	
S. 55	<p>Zitat: „In Anlehnung an den Beschluss des G-BA zu Secukinumab aus dem Jahr 2015 [25] bezieht sich der pU bei der Berechnung der Arzneimittelkosten ausschließlich auf die anfallenden Kosten im Rahmen der jeweiligen Erhaltungstherapie, da die Plaque-Psoriasis eine chronische Erkrankung mit kontinuierlichem Therapiebedarf darstellt. Dieses Vorgehen ist nachvollziehbar.“</p> <p>Stellungnahme: Die Plaque-Psoriasis ist zwar eine chronische Erkrankung mit kontinuierlichem Therapiebedarf. Dennoch stellt die ausschliessliche Betrachtung der Kosten für die Erhaltungstherapie eine nicht sachgerechte Verzerrung dar, da die Induktionskosten überproportional hoch sind und ein bedeutender Teil der Patienten unter Systemtherapie incl. Biologika einen „Drug survival“ von unter 2 Jahren, bei vielen Systemtherapeutika sogar unter einem Jahr aufweist [18-20].</p>	Die weiteren Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.
S. 55	<p>Zitat: „Da Tabletten die wirtschaftlichste Alternative darstellen, werden die Angaben zu Methotrexat Fertigspritzen in dieser Nutzenbewertung nicht berücksichtigt.“</p> <p>Stellungnahme: Die ausschliessliche Berücksichtigung von Tabletten mit dem Argument der Wirtschaftlichkeit ist a) versorgerisch falsch, da Fertig-</p>	<p>Die weiteren Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>Generell wird mit der Darstellung der Festbeträge eine exemplarische Rechnung durchgeführt, da es regelhaft bei Wirkstoffen, die einer Festbetragsgruppe unterliegen, zu preislichen Abweichungen vom Festbetrag kommt.</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. Matthias Augustin

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>spritzen und Pens aus medizinischen Gründen eingesetzt werden, b) gesundheitsökonomisch nicht sachgerecht, da Tabletten in den (relativ häufigen) Fällen von schlechterer Verträglichkeit eher weniger wirtschaftlich als parenterale Applikationen sind. Dies gilt auch für deren Effektivität durch beispielsweise resorptionsbedingte sehr unterschiedliche Bioverfügbarkeit. Es sollten somit die Mischkosten aus oralen und parenteralen MTX-Anwendungen wie in der Versorgung beobachtet angesetzt werden.</p>	<p>Für die Wirkstoffe Ciclosporin und Methotrexat besteht jeweils ein Festbetrag. Mit den regelhaft gesetzlichen Rabatten erhalten die Krankenkassen gemäß § 130a Absatz 3b SGB V für patentfreie, wirkstoffgleiche Arzneimittel einen Abschlag von 10 % des Abgabepreises des pharmazeutischen Unternehmers ohne Mehrwertsteuer.</p>
S. 55	<p>Zitat: „Ciclosporin, Methoxsalen) Tabletten und Infliximab werden in Abhängigkeit vom Körpergewicht dosiert [27,39,41]. Der pU rechnet gemäß Mikrozensus mit einem durchschnittlichen Körpergewicht von 76,3 kg [43].</p> <p>Stellungnahme:</p> <p>Das vom pU in Ansatz gebrachte mittlere Körpergewicht von 76,3 kg ist für die Patientenpopulation der Zielindikation falsch. Wie schon in allen vorausgehenden Stellungnahmen zu Dossierbewertungen des IQWiG angemerkt, weisen Patienten mit Psoriasis einen signifikant höheren Anteil an Patienten mit Übergewicht und Adipositas auf [5,6,17].</p> <p>Die bestpassende deutsche Referenzpopulation für die Zielpatienten des vorliegenden Dossiers sind die Patienten im Deutschen Psoriasis-Register PsoBest [16], da diese alle bei Einschluss eine Indikation für Systemtherapeutika aufweisen. Hier beträgt das</p>	<p>Für die Berechnung des Verbrauchs von gewichtsabhängig zu dosierenden Arzneimitteln legt der G-BA grundsätzlich nicht indikationsspezifische Durchschnittsgewichte zu Grunde. Für das Körpergewicht wird deshalb das durchschnittliche Gewicht der deutschen Bevölkerung ab 18 Jahren von 76,3 kg, entsprechend der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2013“, angenommen. Folglich bleiben patientenindividuelle Gewichtsunterschiede zwischen Frauen und Männern sowie der Sachverhalt, dass das Körpergewicht bei Patientinnen und Patienten mit Plaque-Psoriasis über dem Durchschnittswert von 76,3 kg liegen kann, für die Kostenberechnung unberücksichtigt.</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. Matthias Augustin

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>durchschnittliche Körpergewicht in der aktuellen Auswertung von 6.750 Patienten zur Baseline 86,5 kg (www.psobest.de).. Die Differenz von über 10 kg auf das im Dossier eingesetzte Durchschnittsgewicht der Normalbevölkerung kann erhebliche Auswirkungen auf die Medikamentenkosten der gewichtssensitiven systemischen Antipsoriatika haben und sollte korrigiert werden.</p>	
S. 57	<p>Zitat: „Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten für Ciclosporin stellen eine geringfügige Überschätzung dar, da der pU einen zu niedrigen Herstellerrabatt ansetzt. Auch für Methotrexat liegt eine geringfügige Überschätzung der Arzneimittelkosten vor, da der pU hier nicht den Herstellerrabatt berücksichtigt.</p> <p>Die Arzneimittelkosten für Infliximab stellen eine deutliche Überschätzung dar, da für den Wirkstoff günstigere Präparate zur Verfügung stehen und der pU nicht die wirtschaftlichste Packungsgröße für seine Berechnungen angesetzt hat. Die Angaben zu den Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe sind für Infliximab plausibel.“</p> <p>Stellungnahme:</p> <p>Die vorgenannten Jahrestherapiekosten für Infliximab, Ciclosporin und MTX stellen keine Überschätzungen, sondern relevante Unterschätzungen der tatsächlichen Therapiekosten dar. Wir empfehlen dringend, statt theoretischer die realen relevanten Kosten anzusetzen, die sich insbesondere durch das höhere Durchschnittsgewicht</p>	<p>Die weiteren Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>Generell wird mit der Darstellung der Festbeträge eine exemplarische Rechnung durchgeführt, da es regelhaft bei Wirkstoffen, die einer Festbetragsgruppe unterliegen, zu preislichen Abweichungen vom Festbetrag kommt.</p> <p>Für die Wirkstoffe Ciclosporin und Methotrexat besteht jeweils ein Festbetrag. Mit den regelhaft gesetzlichen Rabatten erhalten die Krankenkassen gemäß § 130a Absatz 3b SGB V für patentfreie, wirkstoffgleiche Arzneimittel einen Abschlag von 10 % des Abgabepreises des pharmazeutischen Unternehmers ohne Mehrwertsteuer.</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. Matthias Augustin

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	der Patienten mit Psoriasis ergeben.	

	<p>Ergänzende Zusammenfassung aus der Stellungnahme „Stellungnahme - Augustin - Secukinumab - 2015-06-01-D-167“:</p> <p>Aus den folgenden Gründen sind PASI90 und PASI75 als wichtigste patientenrelevante Kriterien des klinischen Outcomes bei Psoriasis heranzuziehen:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Wenngleich die absoluten DLQI- und PASI-Werte in vielen Studien nicht oder nur mäßiggradig korrelierten, fanden sich in den meisten Studien hinreichende Korrelationen zwischen den Differenzen unter definierten Therapien, etwa $R^2=0.8055$ in der Metaanalyse von Mattei et al. ¹; eine vergleichbare Korrelation fand sich auch in zahlreichen anderen Arbeiten, erwähnt sei unter etwa 50 Publikationen nur das Paper von Norin et al. ² 2. Die von den Arzneimittelbehörden EMA und FDA empfohlenen und fast ausschließlich verwendeten Endpunkte in der 	Die weiteren zusammenfassenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.
--	--	---

klinischen Forschung sind unter den PASI-Outcomes PASI75 und PASI 90³. Zitat aus der EMEA-guidance: „In general, the best evidence of efficacy is the percentage of patients who achieve the result of „clear or almost clear“ (PASI>90%) on treatment. In studies enrolling severe patients, patients who achieve the result of “mild” (PASI>75%) may also be considered as responders if defined prospectively“.

3. PASI75 ist in der klinischen Forschung der Psoriasis der mit Abstand am häufigsten eingesetzte primäre Endpunkt, wie eine Recherche vom 10.09.2015 in clinicaltrials.gov ergab: In den k=288 gelisteten klinischen Studien zur Systemtherapie der Psoriasis, in denen PASI ein Endpunkt war, wurde in über 200 Studien PASI75 als primärer Endpunkt verwendet⁴. PASI90 kam überwiegend als sekundärer Endpunkt vor, PASI100 wurde in keiner der Studien als Endpunkt benannt.
4. Die internationalen Therapieleitlinien zur Psoriasis vulgaris bewerten die Effektivität der Psoriasismedikation mit PASI 75 und PASI 90⁵⁶.
5. Das europäische Konsensuspapier zu den Therapiezielen bei Psoriasis definiert PASI75 als Parameter eines hinreichenden therapeutischen Nutzens². In Verbindung mit der Erfassung der Lebensqualität wird sogar PASI50 in der Induktionstherapie als Zielkriterium herangezogen.
6. In keiner bisher publizierten Leitlinie und in keinem Konsensuspapier zur Psoriasismedikation wurde hingegen bisher PASI100 als primärer patientenrelevanter Endpunkt bei Psoriasis definiert.
7. Die vom IQWiG zitierten Publikation Schäfer et al. ⁷ ist offenbar missverstanden worden. Im Kern weist sie darauf hin, dass Patienten mit PASI75 weit überwiegend einen subjektiven therapeutischen Nutzen und eine hohe Thera-

piezufriedenheit aufweisen, dies umso mehr bei PASI90. PASI100 wurde hier nicht untersucht, da klinisch und wissenschaftlich nicht etabliert.

8. Auch die deutsche S3-Leitlinie [1] wurde nicht richtig wiedergeben, wenn aus dieser geschlossen wird, dass das generelle Ziel kompletter Abheilung gleichbedeutend mit einem sinnvollen Endpunkt PASI100 sei.
9. Die Metaanalyse von Mattei et al. [7] konkludiert gleichlautend: „Both approaches to the DLQI and PASI correlation suggest ... that a PASI 75 is a meaningful cut-off based on the MCID and banding method proposed by Finlay.“
10. In der klinischen Versorgung wäre es fehlerhaft, Patienten bei Nicht-Erreichen des PASI100 zwingend auf eine andere Therapie umzustellen, da bereits bei PASI75 über 80% und bei PASI90 über 95% der Patienten einen hinreichenden Nutzen empfinden. Die Orientierung am PASI100 würde hier den Patienteninteressen deutlich entgegenstehen oder sie durch vorschnelle Therapiewechsel sogar unbillig gefährden.
11. Auch im internationalen Kontext ist PASI90 der Entscheidungsstandard⁸.

Hervorzuheben ist auch eine aktuelle Arbeit zur Frage der patientenrelevanten Outcomes aus dem Deutschen Psoriasisregister PsoBest, die dem IQWiG bisher nicht vorlag⁹. An 2534 Patienten wurde hier mittels Ankervariablen gezeigt, dass nach 3 und nach 6 Monaten Beobachtungszeit 87% der Patienten bei PASI75 und 98% der Patienten bei PASI90 einen relevanten Nutzen der Behandlung erlebten. Dieser Anteil unterschied sich zwischen PASI90 und PASI100 nicht. Der Anteil an Patienten mit DLQI 0-1 als Marker einer nicht eingeschränkten Lebensqualität war zu den gleichen Zeitpunkten zwischen Patienten, die PASI90 erreichten, und denen mit PASI100 ebenfalls nicht unterscheidbar. Insgesamt wird somit

<p>der Unterschied von PASI90 und PASI100 von den Patienten offenbar subjektiv nicht wahrgenommen. Dies überrascht nicht, wenn man bedenkt, dass PASI90 und PASI 100 bei einem vergleichsweise groben Composite Score nur um wenige Prozent oder sogar darunter voneinander abweichen. Die Interrater-Reliabilität übertrifft dabei die Unterschiede in den Grenzbereichen bei weitem, etwa zwischen z.B. 99% PASI-Besserung (=PASI90) und 100% PASI-Besserung (=PASI100). Derart feine klinische Differenzen finden in der Lebensqualität, gemessen am DLQI, kein Korrelat und werden von Patienten nach allen vorliegenden Daten nicht wahrgenommen.</p> <p>Zusammenfassend gibt es eine hohe Argumentationsdichte dafür, PASI75 und PASI90, in keinem Falle aber PASI100 als primären Endpunkt in der Bewertung des patientenrelevanten therapeutischen Zusatznutzens einzusetzen.</p>	
---	--

¹ Mattei PL, Corey KC, Kimball AB. Psoriasis Area Severity Index (PASI) and the Dermatology Life Quality Index (DLQI): the correlation between disease severity and psychological burdens in patients treated with biological therapies. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2014 Mar;28(3):333-7.

² Norlin JM, Steen Carlsson K, Persson U, Schmitt-Egenolf M. Analysis of three outcome measures in moderate to severe psoriasis: a registry-based study of 2450 patients. *Br J Dermatol.* 2012 Apr;166(4):797-802

³ EMEA GUIDELINE ON CLINICAL INVESTIGATION OF MEDICINAL PRODUCTS INDICATED FOR THE TREATMENT OF PSORIASIS. EMEA/CHMP/EWP/2454/02, 2004

⁴ www.clinicaltrials.gov; de novo-Recherche vom 10.09.2015; Suchbegriffe: (psoriasis AND systemic treatment AND PASI) NOT Arthritis

⁵ Pathirana D, Ormerod AD, Saiag P, Smith C, Spuls PI, Nast A, Barker J, Bos JD, Burmester GR, Chimenti S, Dubertret L, Eberlein B, Erdmann R, Ferguson J, Girolomoni G, Gisondi P, Giunta A, Griffiths C, Hönigsmann H, Hussain M, Jobling R, Karvonen SL, Kemeny L, Kopp I, Leonardi C, Maccarone M, Menter A, Mrowietz U, Naldi L, Nijsten T, Ortonne JP, Orzechowski HD, Rantanen T, Reich K, Reytan N, Richards H, Thio HB, van de Kerkhof P, Rzany B. European S3-guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2009 Oct;23 Suppl 2:1-70.

⁶ Puig L. PASI90 response: the new standard in therapeutic efficacy for psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2015 Apr;29(4):645-8. doi: 10.1111/jdv.12817. Epub 2014 Nov 4.

⁷ Schäfer I, Hacker J, Rustenbach SJ, Radtke M, Franzke N, Augustin M: Concordance of the Psoriasis Area and Severity Index (PASI) and patient-reported outcomes in psoriasis treatment. *Eur J Dermatol*. 2010;20(1):62-67.

⁸ Puig L. PASI90 response: the new standard in therapeutic efficacy for psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2015 Apr;29(4):645-8. doi: 10.1111/jdv.12817. Epub 2014 Nov 4.

⁹ Augustin M, Thaci D, Rustenbach S, Mrowietz U, Gutknecht M, Radtke M, von Kiedrowski R, Spehr C, Reich K. Patient relevance of clinical and patient-reported outcomes in psoriasis: evidence from the German psoriasis registry PsoBest. Submitted 9/2015

Literaturverzeichnis

Verwendete Literatur im allgemeinen und kommentierenden Teil

- 1 Augustin M, Herberger K, Hintzen S, Heigel H, Franzke N, Schaefer I: Prevalence of Skin Lesions and Need for Treatment in a Cohort of 90 880 Workers. *Br J Dermatol* 2011; 165 (4): 865-873.
- 2 Sohn S, Schoeffski O, Prinz J, Reich K, Schubert E, Waldorf K, Augustin M: Cost of Moderate to Severe Plaque Psoriasis in Germany: A Multicenter Cost-of-Illness Study. *Dermatology* 2006; 212: 137-144.
- 3 Rapp SR, Feldman SR, Exum ML, Fleischer AB Jr, Reboussin DM. Psoriasis causes as much disability as other major medical diseases. *J Am Acad Dermatol.* 1999 Sep;41(3 Pt 1):401-7.
- 4 Augustin M, Strömer K, Reusch M, Simon J, Radtke MA: Versorgung der Psoriasis in Deutschland: Fakten 2014. Hamburg: PsoNet - Regionale Psoriasisnetze in Deutschland 2014. ISBN: 978-3-00-043464-8
- 5 Augustin M, Reich K, Glaeske G, Schaefer I, Radtke M: Co-Morbidity and Age-Related Prevalence of Psoriasis – Analysis of Health Insurance Data in Germany. *Acta Derm Venereol* 2010; 90 (2): 147-151.
- 6 Augustin M, Glaeske G, Radtke MA, Christophers E, Reich K, Schaefer I: Epidemiology and Comorbidity of Psoriasis in Children. *Br J Dermatol* 2010; 162 (3): 633-636.
- 7 Augustin M, Eissing L, Langenbruch A, Enk A, Luger T, Maaßen D, Mrowietz U, Reich K, Reusch M, Strömer K, Thaçi D, von Kiedrowski R, Radtke MA. The German National Program on Psoriasis Health Care 2005H2015: results and experiences. *Arch Dermatol Res.* 2016 Apr 5 (ePub first)
- 8 Augustin M, Reich K, Reich C, Purwins S, Rustenbach SJ, Schaefer I, Radtke M: Versorgungsqualität der Psoriasis vulgaris in Deutschland - Ergebnisse der Nationalen Versorgungsstudie PsoHealth 2007 [Quality of Psoriasis Care in Germany – Results of the National Study PsoHealth 2007]. *J Dtsch Dermatol Ges* 2008; 6 (8): 640-646.
- 9 Radtke MA, Reich K, Blome C, Kopp I, Rustenbach SJ, Schaefer I, Augustin M: Evaluation of Quality of Care and Guideline-compliant Treatment in Psoriasis: Development of a New System of Quality Indicators. *Dermatology* 2009; 219 (1): 54-58.
- 10 Augustin M, Schaefer I, Reich K, Glaeske G, Radtke M: Systemische Glukokortikosteroide bei Psoriasis – Versorgung jenseits der S3-Leitlinie [Systemic Treatment with Corticosteroids in Psoriasis - Health Care Provision far beyond the S3- Guidelines]. *J Dtsch Dermatol Ges* 2011; 9 (10): 833-839.
- 11 www.psonet.de; letzter Zugriff: 02.06.2015
- 12 WHO 2016. Global report on psoriasis. WHO Library CataloguingInHPublication Data. ISBN 978 92 4 156518 9.
- 13 www.versorgungsziele.de; letzter Zugriff: 02.06.2015
- 14 WHO: World Health Assembly resolution WHA67.9 vom 24.05.2014
- 15 Augustin M, Krueger K, Radtke MA, Schwippel I, Reich K: Disease Severity, Quality of Life and Health Care in Plaque-Type Psoriasis: A Multicenter Prospective Cross-Sectional Study in Germany. *Dermatology* 2008; 216 (4): 366-372.
- 16 Augustin M, Spehr C, Radtke MA, Boehncke WH, Luger T, Mrowietz U, Reusch M, Strömer K, Wozel G, Kiedrowski Rv, Rustenbach SJ, Purwins S, Reich K: German Psoriasis Registry PsoBest: Objectives, methodology and first baseline data. *J Dtsch Dermatol Ges* 2014; 12 (1): 48-57.
- 17 Jacobi A, Langenbruch A, Purwins S, Augustin M, Radtke MA. Prevalence of Obesity in Patients with Psoriasis: Results of the National Study PsoHealth3. *Dermatology.* 2015;231(3):231-8.
- 18 Maul JT, Djamei V, Kolios AGA, Meier B, Czernielewski J, Jungo P, Yawalkar N, Mainetti C, Laffitte E, Spehr C, Anliker M, Streit M, Augustin M, Rustenbach S, Conrad C, Hafner J, Boehncke WH, Borradori L, Gilliet M, Itin P, French LE, Häusermann P, Navarini AA. Efficacy and Survival of Systemic Psoriasis Treatments: An Analysis of the Swiss Registry SDNTT. *Dermatology.* 2016;232(6):640-647.

19 Menter A, Papp KA, Gooderham M, Pariser DM, Augustin M, Kerdel FA, Fakharzadeh S, Goyal K, Calabro S, Langholff W, Chavers S, Naessens D, Sermon J, Krueger GG. Drug survival of biologic therapy in a large, disease-based registry of patients with psoriasis: results from the Psoriasis Longitudinal Assessment and Registry (PSOLAR). *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2016 Jul;30(7):1148-58.

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung
des Gemeinsamen Bundesausschusses

hier: Wirkstoff Ixekizumab

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin

am 11. Juli 2017

von 10.00 Uhr bis 11.38 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer der **Firma AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG (AbbVie):**

Herr Barbus
Frau Sellenthin

Angemeldete Teilnehmer der **Firma Almirall Hermal GmbH (Almirall):**

Herr Dr. Ocker
Frau Dr. Sickold

Angemeldete Teilnehmer der **Firma Janssen-Cilag GmbH (Janssen):**

Frau Barthelmes
Herr Dr. Wirth

Angemeldete Teilnehmer der **Firma LEO Pharma GmbH (LEO):**

Herr Dr. Macheleidt
Herr Dr. Wilke

Angemeldete Teilnehmer der **Firma Lilly Deutschland GmbH (Lilly):**

Frau Prof. Dr. Kretschmer
Frau Dr. Leutz
Frau Menne
Herr Dr. Schacht

Angemeldete Teilnehmer der **Firma Medac GmbH (Medac):**

Herr Bahr
Herr Dr. Johannes

Angemeldete Teilnehmer der **Firma Novartis Pharma GmbH (Novartis):**

Herr Dr. Melzer
Herr Dr. Wasmuth

Angemeldeter Teilnehmer für die **Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG):**

Herr Prof. Dr. Augustin

Angemeldeter Teilnehmer für den **Berufsverband der Deutschen Dermatologen (BVDD):**

Herr Dr. Stavermann

Angemeldete Teilnehmer für den **Verband forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):**

Herr Dr. Rasch
Herr Dr. Werner

Beginn der Anhörung: 10.00 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren, herzlich willkommen hier im Unterausschuss Arzneimittel des G-BA zum Anhörungsverfahren für Ixeki-zumab im Rahmen des § 35a SGB V. Als Basis der heutigen mündlichen Anhörung haben wir die Dossierbewertung des IQWiG vom 30. Mai, die Ihnen hinlänglich bekannt ist und zu der Sie auch Stellung genommen haben.

Eine Stellungnahme hat zum einen Lilly Deutschland GmbH als der hier in Rede stehende pharmazeutische Unternehmer abgegeben. Weitere Stellungnahmen haben die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft und die DDG abgegeben, dann Herr Professor Dr. Nast als Sachverständiger aus der Praxis, außerdem weitere Hersteller, hier namentlich Novartis, AbbVie, Almirall Hermal, Janssen-Cilag, LEO Pharma, Medac, und als Verbände der Verband forschender Arzneimittelhersteller und der Berufsverband der Deutschen Dermatologen.

Ich muss für das Protokoll die Anwesenheit feststellen. Für den pharmazeutischen Unternehmer Lilly müsste Frau Professor Dr. Kretschmer anwesend sein, die sich umgesetzt hat – jawohl –, dann Frau Dr. Leutz, die jetzt ebenfalls umgesetzt neben Frau Kretschmer sitzt, dann Frau Menne – ja – und Herr Dr. Schacht – er ist auch da. Ferner müsste Herr Barbus für AbbVie da sein – ja –, dann Frau Selenthin ebenfalls für AbbVie – ja –, dann Herr Dr. Ocker für Almirall – ja – sowie Frau Dr. Sickold für Almirall – ja –.

Weiter müsste Herr Professor Dr. Augustin da sein. An dieser Stelle muss ich Sie der guten Ordnung halber fragen: Herr Augustin, Sie sprechen hier auch für die DDG? – Ja, okay; denn das ist ganz wichtig. Dann haben wir Frau Barthelmes und Herrn Dr. Wirth für Janssen – ja –, dann Herr Dr. Macheleidt für LEO und Herr Dr. Wilke für LEO – ihn habe ich gesehen, ja. Es fehlt Herr Bahr für Medac. Es müsste Herr Dr. Johannes für Medac da sein – ja –, dann Herr Dr. Melzer und Herr Dr. Wasmuth für Novartis, Herr Dr. Rasch und Herr Dr. Werner für den VfA und dann noch Herr Dr. Stavermann für den BVDD – jawohl, auch da. – Ist noch jemand da, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist nicht der Fall. Die Anwesenheit ist festgestellt.

Kurzer pflichtgemäßer Hinweis zum Prozedere: Wir führen Wortprotokoll. Nennen Sie deshalb bitte jeweils Ihren Namen und das entsendende Unternehmen oder die entsendende Gesellschaft, bevor Sie das Wort ergreifen. Bitte benutzen Sie das Mikrofon, und dies auch so, dass wir Ihren Beitrag entsprechend für das Protokoll aufzeichnen können.

Bevor ich Frau Kretschmer, wie ich annehme, das Wort gebe, um ein einleitendes Statement abzugeben, möchte ich nur zwei, drei Punkte adressieren, die für uns in der heutigen Anhörung relativ wichtig sind. Wir müssten uns auf alle Fälle über die Frage unterhalten, wie der Stellenwert der Phototherapie in der in Rede stehenden Behandlung ist. Dann stellt sich die Frage, ob Patienten nach Phototherapie mit unzureichendem Ansprechen auf eine biologische Therapie umgestellt werden und ob hierbei zwischen Phototherapie und einer PUVA-Therapie zu differenzieren ist. Weiter sollten wir über die Frage sprechen, ob die Studie RHBZ für die Patientengruppe a) herangezogen werden sollte. Dann sollten wir uns über die Relevanz von PASI 75 und PASI 90 unter der Voraussetzung unterhalten, dass hier signifikante PASI 100-Daten vorliegen. Interessant wäre auch, wie die Studiendauer von

24 Wochen im Kontext einer chronischen Erkrankung einzuschätzen ist. Ebenfalls ganz spannend ist folgende Frage: Wie werden die von der EMA identifizierten Langzeitriskien Infektionen, Neutropenien und maligne Erkrankungen eingeschätzt, die hier adressiert worden sind? Das sind aber nur drei, vier Punkte, die ich jetzt einfach nur auf die Tagesordnung setzen will.

Frau Professor Kretschmer, Sie haben das Wort. Bitte schön.

Frau Prof. Dr. Kretschmer (Lilly): Herr Vorsitzender, meine Damen und Herren, guten Morgen! Lassen Sie mich zunächst damit beginnen, Ihnen vorzustellen, wen wir heute für Ixekizumab für die Behandlung der mittelschweren bis schweren Plaque-Psoriasis mitgebracht haben, damit wir Ihre Fragen beantworten können. Das ist ganz außen Alexander Schacht für die Statistik, zu meiner Linken Lisa Menne für Fragen zur Lebensqualität und weitere Zahlen aus dem Dossier und zu meiner Rechten Anke Leutz für die medizinischen Fragen. Ich bin Beate Kretschmer, Market Access; das dürfte bekannt sein.

Lassen Sie mich zunächst mit einer Einordnung beginnen: Was ist Plaque-Psoriasis? – Die mittelschwere bis schwere Plaque-Psoriasis, auch bekannt als Schuppenflechte im allgemeinen Sprachgebrauch, kennzeichnet sich für die Patienten vornehmlich durch rote schuppene Hautareale, die allerdings meist mit starken Schmerzen und mit Juckreiz assoziiert sind. Der Leidensdruck für die Patienten ist groß, und dementsprechend ist auch die Lebensqualität für die Patienten deutlich herabgesetzt. Wenn dann noch diese roten juckenden, schuppenden Hautareale in Bereichen wie am Kopf, an den Händen, den Nägeln oder auch an den Genitalien auftreten, hat das natürlich für die Lebensqualität der Patienten einen noch einmal deutlich verschlechternden Einfluss, und dies ist auch häufig mit einer Stigmatisierung der Patienten verbunden. Von daher sehen wir die mittelschwere bis schwere Plaque-Psoriasis als eine schwerwiegende Erkrankung an, was auch zu den nationalen S3-Leitlinien korrespondiert und von der WHO ebenso gesehen wird.

Bei Ixekizumab zeigt sich wirklich sehr konsistent eine sehr überzeugende Wirksamkeit, und zwar nicht nur bei den bekannten, gerade genannten Parametern wie Reduzierung der roten schuppenden Hautareale, sondern eben auch bei Juckreiz und bei Schmerzen, und auch bei der Lebensqualität sehen wir eine deutliche Überlegenheit, und zwar sowohl in den von uns hier für die Nutzenbewertung präsentierten Studien in der Erstlinientherapie gegenüber MTX und Fumaderm als auch gegenüber Ustekinumab, also einem Biologikum für die Zweitlinientherapie. Deswegen war es für uns überraschend, wie Sie es schon erwähnt haben, Herr Hecken, dass die Erstlinienstudie gegenüber MTX und Fumaderm für die Nutzenbewertung hier nicht akzeptiert wurde. Begründet wurde dies mit der Phototherapie – auch das wurde bereits von Ihnen angesprochen, Herr Hecken –, damit, dass auch Patienten dabei waren, die eine Phototherapie als Vorbehandlung erhalten hatten.

Allerdings ist die Studie unter besonderer Berücksichtigung der Anforderungen an die Nutzenbewertung erstellt worden. Wir haben den Studienärzten, die an der Studie teilgenommen haben, das Einschlusskriterium gegeben, Patienten in die Studie aufzunehmen, die für eine systemische Therapie geeignet sind und die systemisch naiv sind für eine Behandlung. Das heißt, die Ärzte haben nach Versorgungsrealität entschieden und haben in diese Studie diejenigen Patienten eingeschlossen, die jetzt eben darin sind, nämlich Patienten mit Phototherapie und auch Patienten ohne Phototherapie. Daher stellt diese Studie unserer Meinung

nach die Versorgungsrealität dar und ist vollumfänglich in die Nutzenbewertung einzubeziehen.

Dies passt auch wiederum zu der S3-Leitlinie, in der die Phototherapie parallel zu einer systemischen Therapie dargestellt wird. Auch eine Untersuchung der vorhandenen PsoBest-Daten, also Versorgungsrealitätsdaten, zeigt identische Voraussetzungen; denn eine Auswertung zeigt, dass 70 Prozent der Patienten, die auf eine systemische Therapie eingestellt werden, zuvor eine Phototherapie erhalten haben. Also auch hier findet sich eine Unterstützung der von uns durchgeführten Studie: Phototherapie ist keine systemische Therapie. Deshalb ist die Erstlinienstudie, so wie wir sie vorgelegt haben, unseres Erachtens vollumfänglich zu berücksichtigen.

Die Ergebnisse, die wir vorgelegt haben, zeigen eine konsistente und hoch wirksame Substanz Ixekizumab in der Majorität der Parameter, wie erwähnt, eben nicht nur PASI, sondern auch Juckreiz, Schmerzen und Lebensqualität. Wenn wir das auf den PASI beziehen, haben wir konsistente Effekte auf den PASI 100. Das heißt, die Patienten haben ein komplett normales Hauterscheinungsbild. Sie sind komplett rötungsfrei, schuppenfrei. Ich glaube, das ist für die Patienten ein erheblicher Vorteil, wenn man von dem Leidensdruck dieser Patienten ausgeht.

Über 60 Prozent der Patienten erreichen diese 100-prozentige Hautklarheit, und dies auch über einen Zeitraum von drei Jahren hinweg. Immerhin über 80 Prozent erreichen ein nahezu erscheinungsfreies Hautbild – das ist der PASI 90 –, und auch dies sehr stabil über drei Jahre hinweg. Sie hatten es bereits erwähnt: Was ist mit PASI 75 und mit 90? Das Ergebnis mit 100 ist das, was mit Sicherheit der für die Patienten relevanteste Output ist. In den Leitlinien werden PASI 75 und PASI 90 als Therapieziel erwähnt, und auch in dem vorhergehenden Verfahren, zu dem hier schon beraten wurde, wurden der PASI 75 und der PASI 90 als patientenrelevante Endpunkte anerkannt.

Wenn wir dann gucken, wie die Patienten auf die Substanz reagieren, dann müssen wir sagen: Wir kriegen, seitdem wir hier in Deutschland im Markt sind, ungestützte Rückmeldungen. Patienten melden sich und berichten darüber, dass für sie die Therapie mit Ixekizumab seit langer Zeit eine deutliche Verbesserung der Symptomatik gezeigt hat. Das schnelle Ansprechen innerhalb von 14 Tagen führt natürlich auch zu einer guten Compliance. Die Patienten sehen ja wirklich, was passiert, und sind damit auch für sich selber sehr zufrieden und bleiben bei der Therapie. Das heißt, für die Patienten können wir mit Ixekizumab hier wirklich deutliche Effekte, konsistente Effekte zeigen, und wir sehen für die Patienten mit der mittelschweren bis schweren Schuppenflechte einen erheblichen Vorteil durch die Therapieoption Ixekizumab. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Professor Kretschmer. – Fragen? Wer möchte? – Herr Vervölgyi.

Herr Vervölgyi: Ich möchte zunächst auf das eingehen, was Sie zu den PASI 75 und 90 gesagt haben. Es ist richtig, dass man in der Studie konsistente Effekte über diese drei Parameter sieht. Ich möchte klarstellen, warum wir uns in dieser Situation für den PASI 100 entschieden haben, weil das meines Erachtens in den Stellungnahmen teilweise missverstanden worden ist.

Meines Erachtens muss man klar herausstellen, dass wir nicht davon ausgehen, dass die Veränderungen, die PASI 75 und 90 bedeuten, nicht patientenrelevant sind. Das steht an einer Stelle im Bericht A1708, das ist richtig; das ist aber an dieser Stelle nicht richtig dargestellt. Die Veränderungen, die der PASI abbildet, sind patientenrelevant – das ist klar –, weil es um die patientenrelevanten Symptome Rötung, Schuppung usw. geht. Wenn man sich anschaut, wie der PASI aufgebaut ist, muss man Folgendes berücksichtigen: Diese Symptome gehen ein und werden für verschiedene Körperstellen ermittelt; die Körperstellen werden gewichtet und gehen gewichtet in die Auswertung ein. Sie haben am Anfang gesagt, neben dem PASI an sich gebe es verschiedene Merkmale wie zum Beispiel Läsionen im Kopfbereich, im Genitalbereich etc., die für die Patienten besonders schwerwiegend sind. Wenn wir uns jetzt aber den PASI und seine Auswertung angucken, so geht zum Beispiel der Kopfbereich mit einem Zehntel in die Auswertung ein, und zwar deswegen, weil man davon ausgeht, dass die Haut am Kopf ungefähr ein Zehntel des Körpers einnimmt. Trotzdem wird das dem unterschiedlichen Stellenwert, den die verschiedenen Körperregionen haben, eigentlich überhaupt nicht gerecht. Deswegen kommt es bei dem PASI zu einer gewissen Unsicherheit in der Interpretation.

Jetzt sind wir in der Situation, dass wir hier drei verschiedene Maße haben, bei denen man sich aus verschiedenen Gründen dafür entschieden hat – das kann einerseits aus inhaltlicher Sicht begründet sein, andererseits aber auch aus methodischer Sicht, wenn man sich überlegen muss, ob man das Problem des multiplen Testens ansetzt etc. –, hier den PASI 100 einzusetzen. Wie gesagt, das hat, wie wir auch in der Bewertung geschrieben haben, für die abschließende Ergebnisbewertung eigentlich keine Relevanz, weil die Ergebnisse konsistent sind. Aber das ist der Grund, warum es in einer solchen Situation sinnvoll ist, sich das Maß auszuwählen, welches tatsächlich sicher zu interpretieren ist.

Jetzt habe ich noch eine Nachfrage, weil Sie eben erwähnt hatten, das habe sich über drei Jahre gezeigt, konsistent und langanhaltend. Da würde ich gerne nachfragen, woher die drei Jahre kommen; denn die Studien haben jeweils 24 Wochen gedauert.

Zu dem Aspekt „langanhaltende Effekte“ möchte ich anmerken, dass selbst die 24-Wochen-Studien eigentlich gar nicht in der Lage sind, langanhaltende Effekte zu zeigen, und zwar aufgrund dessen, in welcher Art und Weise die Endpunkte erhoben worden sind, weil immer nur ein Ereignis in die Analyse eingeht. Entweder ich schaue mir die Anteile der Patienten an, die zum Ende der Studie in Remission, in Response waren – das heißt, es ist eine Momentaufnahme zum Zeitpunkt 24 Wochen –, oder ich gucke mir die Zeit bis zum ersten Ereignis an. Dann ist natürlich auch nur das erste Ereignis das relevante. Was danach passiert, ist für die Auswertung jetzt erst einmal irrelevant. Man kann anhand der Studie sehr schön sehen, dass Patienten, die in Remission sind, wenn man sich die Zeit bis zum Ereignis anguckt, im Verlaufe der Studie wieder aus der Remission herausgehen. Das heißt, der undulierende Verlauf der Erkrankung wird auf die Art und Weise, wie das ausgewertet wird, gar nicht richtig abgebildet. Deswegen würde ich im Hinblick darauf, wie die Endpunkte ausgewertet worden sind, vorschlagen, nicht von langanhaltenden Effekten zu reden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte darauf antworten? – Frau Kretschmer.

Frau Prof. Dr. Kretschmer (Lilly): Lassen Sie mich kurz beginnen. Ich würde dann zu den medizinischen Punkten an Frau Leutz weitergeben.

Sie sprechen von den 24 Wochen. Frau Leutz wird dazu sicherlich noch etwas sagen. Grundsätzlich möchte ich nur sagen: Die 24 Wochen sind hier das normale Regelwerk, was wir immer bekommen, wenn wir in die Beratung zur Nutzenbewertung gehen, bevor wir mit den Dossiers anfangen. Deshalb sage ich an dieser Stelle: Die 24 Wochen erfüllen die Kriterien für chronische Erkrankungen. Aber wie gesagt, wir haben die Studien länger laufen lassen und sind natürlich froh, Ihnen auch diese Daten präsentieren zu können. Nur möchte ich festhalten: Die 24 Wochen sind methodenkonform.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Dr. Leutz.

Frau Dr. Leutz (Lilly): Zu Ihrer Frage, woher die Langzeitdaten kommen: Ich gebe Ihnen recht, die Studien, die wir in das Dossier einfließen ließen, nämlich die Ustekinumab-Vergleichsstudie und die Fumarderm-Vergleichsstudie, hatten ihren primären Endpunkt zu 24 Wochen. Dennoch haben wir auch diese Studien weiterlaufen lassen. Wir haben aber zusätzlich Zulassungsstudien, die wir bei der FDA und der EMA eingereicht haben, im Vergleich zu Placebo und zu Etanercept. Diese Studien laufen ja deutlich länger. Sie hatten im Februar dieses Jahres Datenbankschluss. Aus diesem Datenbankschluss liegen uns jetzt Dreijahresdaten vor. Nun haben Sie eben angemerkt, dass die Erkrankung einen undulierenden Verlauf hat und die Patienten durchaus ihre Remission verlieren. Wir sehen aber in unseren Langzeitdaten, dass nach drei Jahren immer noch 64 Prozent der Patienten ein PASI 100-Ansprechen haben und 88 Prozent der Patienten ein PASI 90-Ansprechen haben. Gerade die hohen Ansprechraten sind also unter Ixekizumab über die Zeit sehr stabil.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nachfrage Herr Vervölgyi.

Herr Vervölgyi: Nur zur Klarstellung: Auch das ist, wenn man sich das nach ein paar Jahren anguckt, natürlich auch wieder nur eine Momentaufnahme. Für den einzelnen Patienten kann man aber eine solche Aussage nicht treffen, weil man gar nicht weiß, wie lange und in welchen Zeiträumen welcher Patient in Remission ist oder in Response, oder?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer macht das? – Herr Schacht, bitte schön.

Herr Dr. Schacht (Lilly): Ich würde erst einmal fragen, ob Frau Leutz darauf antworten kann, und dann würde ich das ergänzen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Leutz, ich frage Sie im Namen von Herrn Dr. Schacht,

(Heiterkeit)

ob Sie darauf antworten können oder möchten. Wenn ja, bitte ich Sie, das zu tun; anderenfalls gebe ich das Wort an Herrn Dr. Schacht zurück.

Frau Dr. Leutz (Lilly): Vielen Dank. – Ja, natürlich gelten solche Daten aus unseren Studien immer über die gesamte Patientenpopulation und nicht für den einzelnen Patienten. Aber wenn Sie sich solch hohe Ansprechraten mit über 60 Prozent der Patienten PASI 100 angucken, dann hat das natürlich für den individuellen Patienten positiven Nutzen. – Jetzt möchte vielleicht Herr Schacht übernehmen?

(Heiterkeit)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Schacht, möchten Sie? – Dann bitte.

Herr Dr. Schacht (Lilly): Vielen Dank. – Wir haben uns auch angeguckt, inwieweit pro Patient über die Zeit dieses Ansprechen erhalten bleibt, und das ist sehr konsistent. Man muss ja auch einmal sagen: Wenn wir 80 Prozent, 90 Prozent PASI 90 haben, kann das daran liegen, dass sich bei PASI 100 vielleicht einmal ein roter Punkt zeigt, der bei der nächsten Untersuchung in vier Wochen wieder weg ist; dann springt man einmal von PASI 100 auf den PASI 90 und anschließend wieder zurück. Aber das bedeutet, dass da ein konsistentes Ansprechen ist. Wenn wir es uns angucken – dieser PASI hat ja Werte zwischen 0 und 72 –, wo denn wirklich diese Patienten auf dem PASI über die Langzeit liegen, so hat die Masse der Patienten einen Wert von unter eins. Null wäre ja PASI 100; aber die Masse der Patienten hat einen Wert von unter eins, die große Majorität. Damit kann man sagen, dass diese Patienten konsistent ein sehr gutes Ansprechen haben. – Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Bickel.

Frau Bickel: Ich habe eine Frage an Herrn Professor Augustin. Mir geht es um den Aspekt der Abgrenzung der systemischen Therapie versus der Phototherapie. Vielleicht können Sie einfach noch einmal aus Ihrer Sicht und auch aus der klinischen Sicht erläutern, ob Sie da einen Unterschied sehen und wie Sie den Stellenwert der Psoralen-Phototherapie sehen.

Herr Prof. Dr. Augustin (DDG): Vielen Dank. – Phototherapie ist nach Auffassung der Dermatologen keine Systemtherapie. Sie wird – das klang auch schon an – in der Leitlinie und auch im Therapiemanagement separat behandelt. Das liegt an zwei Gründen, zum einen daran, weil die Effekte praktisch ausschließlich an der Haut stattfinden und keine systemischen Korrelate an Wirkstoffen da sind, und zum anderen daran, weil die Applikationsweise auch so ist.

Man kann bei einer kleinen Untergruppe der Phototherapie, nämlich der systemischen PUVA-Therapie, argumentieren, dass ja etwas in den Körper eingeführt wird, nämlich eine lichtsensibilisierende Substanz, die die Wirkung des UV-Lichtes an der Haut erhöht. Aber diese Substanz wirkt nur dann, wenn tatsächlich auch UV-Therapie von außen als lokale Therapie stattfindet, und auch der Wirkort bleibt die Haut. Insofern ist das eine Ausnahme, die wir auch noch nicht einmal als Systemtherapie führen. Die anderen Photochemotherapien wie die lokale oder die Bade-PUVA sind wiederum rein äußerliche Therapien, sodass wir summa summarum sagen: Phototherapie ist keine Systemtherapie.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Ich frage einfach noch Herrn Dr. Stavermann, der auch aus der Praxis kommt: Sehen Sie das genauso?

Herr Dr. Stavermann (BVDD): Ich sehe das genauso: Die Phototherapie ist keine Systemtherapie.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Dann habe ich Frau Müller und Frau Grell. – Frau Müller, bitte.

Frau Dr. Müller: Ich wollte eine Rückfrage an die beiden Experten stellen. – Sie haben eben sehr deutlich gesagt, dass Sie eine Phototherapie nicht als systemische Therapie geben, eben weil die Wirkung in der Haut eintritt und es lokal appliziert wird. Sie haben aber auch

klar gesagt, dass eine orale PUVA für Sie ebenfalls nicht unter eine systemische Therapie fallen würde. Habe ich das richtig verstanden? Das frage ich nur noch einmal zur Bestätigung.

Der Grund dafür ist, dass sozusagen die Wirkung erst eintritt, wenn das oral applizierte Psoralen mit der UVA-Strahlung zusammenkommt. Ist das richtig? – Ja. – Und Sie sehen das auch so? – Okay. Das war nur noch einmal zur Bestätigung. – Danke schön.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Grell.

Frau Dr. Grell: Frau Professor Kretschmer, ich möchte gerne eine Frage zu der Zulassung stellen. Sie hatten die Zulassung für Patienten beantragt, die für eine systemische und/oder Phototherapie geeignet sind. Die Zulassung ist ja dann nicht für das volle Anwendungsgebiet ausgesprochen worden, sondern nur für Patienten, die für eine systemische Therapie infrage kommen, anders als in den USA. Ich bin über einen Satz im EPAR gefallen, den ich Sie noch einmal zu erläutern bitte. Da steht, dass das CHMP weitere Begründungen von Ihnen angefordert hat, ob Taltz indiziert ist „vor der Behandlung mit Phototherapie“. Daraufhin hätten Sie als Hersteller klargestellt, dass Taltz nicht angezeigt ist „vor der Phototherapie“. Lese ich das jetzt richtig, dass es also „nach“ der Phototherapie angezeigt ist?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Kretschmer.

Frau Prof. Dr. Kretschmer (Lilly): Frau Grell, ich gebe es gerne an die Medizin weiter. Grundsätzlich ist es so: Die EMA und die FDA machen – das ist bekannt – öfter unterschiedliche Texte. Deshalb würde ich sagen, lassen wir uns auf die EMA ein. Aber wenn es okay ist, gibt Frau Leutz Ihnen da nähere Auskünfte.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Dr. Leutz.

Frau Dr. Leutz (Lilly): Vielen Dank. – Ich gebe Ihnen recht, es ist genau die Diskussion, die wir jetzt auch gerade in diesem Kreise führen, ob die Phototherapie eine systemische Therapie ist, ja oder nein, die eben auch vor der EMA geführt wurde. Angesichts dessen, dass die Phototherapie eben nicht als konventionelle systemische Therapie zu betrachten ist, sondern sozusagen eine eigene Therapieform zusammen mit der topischen Therapie und der systemischen Therapie ist, hat man sich gemeinsam mit der EMA entschlossen, dass Ixekizumab eben nicht schon vor der Therapie eingesetzt werden sollte, da die Patienten für eine systemische Therapie geeignet sein sollen, und das ist unabhängig vom Stellenwert der Phototherapie.

Frau Dr. Grell: Das würde aber dann doch bedeuten, dass die Erstlinientherapie mit der Phototherapie gar nicht von der Zulassung umfasst ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Leutz und dann Frau Menne.

Frau Dr. Leutz (Lilly): Die Erstlinientherapie ist sehr wohl von der Zulassung erfasst, weil der Wortlaut der Zulassung lautet: für alle Patienten, die für eine systemische Therapie geeignet sind. Wenn Sie nun die Phototherapie nicht als systemische Therapie bewerten, befinden wir uns hier weiterhin in der Erstlinientherapie, weil wir bei dieser Einteilung ja von systemischen Therapien sprechen.

Frau Dr. Grell: Aber würde es nicht dem klaren Algorithmus entsprechen, dass ich diese Patienten erst einmal mit topischen Substanzen behandle?

(Zuruf: Topisch, ja!)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Menne.

Frau Menne (Lilly): Ja; aber dann ist nicht gesagt, dass unter der topischen Therapie definitiv die Phototherapie sein muss. Es gibt ja eine Reihe an topischen Therapien, die ich vorher einsetzen kann. Ich glaube, das Schlüsselwort ist „grundsätzlich“. Es ging darum, zu sagen: Ixekizumab ist nicht grundsätzlich vor einer Phototherapie zu verordnen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Dr. Leutz.

Frau Dr. Leutz (Lilly): Ich glaube, wir befinden uns hier gerade in einer gewissen Konfusion: Was bezeichnen wir denn als Erstlinientherapie? Wenn ich Sie jetzt gerade richtig verstanden habe, wäre für Sie die topische Therapie eine Erstlinientherapie. Wir reden im Versorgungsalltag aber eher von einer topischen Therapie, von einer Phototherapie und beziehen uns dann bei den systemischen Therapien auf die Erst- oder die Zweitlinie.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Grell.

Frau Dr. Grell: Aber das haben Sie ja gerade im Rahmen des Zulassungsprozesses in Europa gesagt: Sie sehen sich nach der Phototherapie. – Also, Entschuldigung, darf ich das vorlesen? Aber es ist ja vielleicht nicht nötig, dass wir uns alle durch Englisch quälen. Aber ich kann es Ihnen auch gerne aus dem EPAR vorlesen:

The CHMP noted that the Applicant had applied for the treatment of moderate to severe plaque psoriasis in adults who are candidates for systemic therapy and/or phototherapy and requested further justification as to why Taltz should be indicated prior to treatment with phototherapy. In their response the applicant clarified that it was not intended to recommend Taltz treatment prior to phototherapy in the general psoriasis patient population and therefore agreed to modify the initially proposed indication as follows

...

Dann kommt die jetzt zugelassene – – Ich finde schon: Es ist klar, das ist Zulassungslyrik: Was ist eigentlich eine systemische Therapie? Das kann man von der medizinischen Rationale her sehen. Aber hier ist doch ganz eindeutig, dass Sie im Anwendungsgebiet auf die Phototherapie verzichtet haben. Es geht nur um die Zulassung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Zunächst Frau Kretschmer, dann Herr Augustin.

Frau Prof. Dr. Kretschmer (Lilly): Ich glaube, wie Sie erwähnten, Frau Grell, ist das zum Teil Semantik, und das Wort „generell“ steht darin. Uns ist ja auch wichtig – das hören Sie oft von mir –, dass die Patienten entsprechend ihren Bedürfnissen behandelt werden und eben entsprechend des Hautbildes und der Symptomatik behandelt werden. Das heißt, generell sind wir mit Sicherheit eher dabei, eine biologische Therapie später im Algorithmus zu sehen. Nichtsdestotrotz sollte es den Verordnern überlassen bleiben, anhand der Symptomatik der Patienten darüber zu entscheiden, was denn der bestmögliche Behandlungsweg ist. – Vielleicht können die Verordner ein bisschen mehr aus ihrem Alltag darüber berichten, wie sie die Patienten sehen.

Frau Dr. Grell: Ganz konkret noch einmal nachgefragt: Haftet die Firma Lilly für alle Patienten, die keine Phototherapie und keine Lokalthherapie genommen haben, im Rahmen der Produkthaftung oder nicht?

Frau Prof. Dr. Kretschmer (Lilly): Zur Produkthaftung und über deren Umfang kann ich Ihnen im Augenblick nichts sagen. Das kann ich Ihnen gerne nachliefern. Das ist eine Frage, auf die ich so nicht vorbereitet bin.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dann liefern Sie es uns nach. – Herr Augustin, dann Frau Bickel.

Herr Prof. Dr. Augustin (DDG): Ich würde gern die wunderbar in Englisch zitierte Passage von Ihnen aufgreifen, Frau Grell; denn dort wird letztlich von zwei verschiedenen Dingen gesprochen. Es wird dort die „general psoriasis patient population“ angesprochen und darauf bezogen diese Phototherapie, zumindest in dem von Ihnen herausgezogenen Passus. Wir sprechen aber von der mittelschweren bis schweren Psoriasis, für die primär gar keine topische Therapie indiziert ist, sondern eine systemische Therapie. Das steht auch in der Leitlinie: mittelschwer bis schwer gleich systemische Therapie. Da entfällt jegliche Überlegung zur topischen Therapie, höchstens adjuvant.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Bickel, Sie haben weitergelesen.

Frau Bickel: Ja. Ich habe noch einmal eine Frage. Ich habe es in der Fachinformation nicht gefunden, jetzt bezogen auf das, was Frau Grell gesagt hat. Steht darin irgendwo etwas, dass vorher die Phototherapie ausprobiert worden sein muss? Ich habe es nicht gefunden; aber vielleicht können Sie mir da weiterhelfen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bitte schön, Frau Leutz.

Frau Dr. Leutz (Lilly): In der Fachinformation steht ganz klar, dass Ixekizumab für Patienten zugelassen ist, die für eine systemische Therapie geeignet sind. Dort steht kein Statement zur Phototherapie. Das resultiert aus dem, was Herr Professor Augustin gerade sagte, dass wir uns hier in der Indikation der moderaten bis schweren Schuppenflechte befinden und hier für die Patienten eben eine systemische Therapie infrage kommt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Beantwortet das Ihre Frage, Frau Bickel?

Frau Bickel: Ja.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Herr Müller.

Herr Müller: Ich habe eine Frage an die Kliniker, und zwar würde mich interessieren, wie Sie unsere Vergleichstherapie sehen. Wir sagen ja, dass die Patienten mit einem Biologikum – wir nennen da Adalimumab, Infliximab oder Ustekinumab – dann behandelt werden sollten, wenn sie unzureichend auf Ciclosporin, Methotrexat oder PUVA angesprochen haben. Ich erkundige mich danach, weil das natürlich auch der Streit zu der RHBZ-Studie ist. Wann würden Sie also einen Patienten mit diesen Biologika behandeln? Was müssen Sie vorher sozusagen durchprobiert haben?

Herr Prof. Dr. Augustin (DDG): Sie haben in der Aufzählung Fumaderm nicht erwähnt. Das ist eigentlich das Systemtherapeutikum, das wir zusammen mit Methotrexat vorher einsetzen wollen. Ciclosporin A halten wir in der Langzeittherapie für nicht vertretbar und PUVA bei den meisten Patienten auch nicht. Wir setzen in den großen Zentren, aber auch in den Praxen Fumaderm und Methotrexat ein oder haben Kontraindikationen dagegen, bevor wir auf die Second-Line-Biologika gehen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Stavermann, bitte.

Herr Dr. Stavermann (BVDD): So ist das bei uns auch. Fumaderm ist quasi das Therapeutikum, das wir bei entsprechender Indikation und bei entsprechender Möglichkeit dem Patienten geben, bevor wir dann auf ein Biologikum umsteigen. CSA ist in seiner Anwendung ja auch auf zwei Jahre begrenzt und bei jungen Patienten auch angesichts der möglichen Nebenwirkungen im Hinblick auf Familienplanung usw. nicht indiziert. Ähnliches gilt für MTX, sodass wir uns in den Praxen auf Fumaderm fokussieren.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Ich schaue in die Runde. – Frau Grell, bitte.

Frau Dr. Grell: Ich habe noch eine Frage an Lilly oder an Herrn Professor Augustin. Ich finde es sehr enttäuschend, dass wir bei Juckreiz und Hautschmerz nichts gesehen haben. Das hat mich eigentlich überrascht, dass die Effekte da so klein sind.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer beginnt? – Frau Leutz.

Frau Dr. Leutz (Lilly): Im Dossier haben wir in beiden Studien etwas zu Juckreiz und Hautschmerzen vorgelegt und konnten auch hier die überlegene Wirksamkeit von Ixekizumab zeigen. Ixekizumab ist gerade hier, bei Hautschmerzen und bei Juckreiz, sehr gut wirksam.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Grell.

Frau Dr. Grell: Also, ich lese hier in der Symptomatik, dass das nicht so überragend war.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Schacht, dann Herr Augustin.

Herr Dr. Schacht (Lilly): Nur einfach einmal, um auf die RHBZ, also die Erstlinienstudie, einzugehen: In Bezug auf den Juckreiz – da können wir uns eine Reduktion von vier Punkten angucken – haben wir ein relatives Risiko von ungefähr 2,5 gegen Fumaderm, und gegen MTX haben wir keinen Unterschied, aber gegen Fumaderm eben einen 2,5-fach größeren Unterschied.

Im Ustekinumab-Bereich haben wir eine Risikodifferenz von 13 Prozent, was den Juckreiz angeht. Da kann man natürlich jetzt gucken: Okay, beim relativen Risiko haben wir nur eine 1,4-fache Erhöhung, also 40 Prozent mehr relativ. Wenn man sich da die verschiedenen Effektmaße anguckt, hat man bei zwei der drei Effektmaße, also bei der Risikodifferenz und beim Odds Ratio, ebenfalls einen signifikanten Unterschied. Beim relativen Risiko haben wir einen P-Wert von 5,1 Prozent, also haarscharf nominell nicht signifikant. Allerdings muss man sich einfach einmal die absoluten Zahlen angucken: 46 Prozent der Patienten unter

Ixekizumab haben eine relevante Verbesserung im Juckreiz und 34 Prozent unter der Vergleichstherapie mit Ustekinumab.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Grell, Nachfrage.

Frau Dr. Grell: Herr Schacht, die Frage, die dahintersteht, betrifft Folgendes: Sie haben überragende Effekte beim PASI 100. Das ist beeindruckend. Warum ist der Juckreiz bei diesen Patienten eigentlich nicht weg? Nach Abheilung der Haut würden wir eigentlich erwarten, dass es hier deutlich größere Effekte gibt, bei einem so großen Effekt auch gegenüber Etanercept. Da sind es ja signifikante Effekte beim Juckreiz. Aber trotzdem scheint es ja, dass das Abheilen der Haut nicht gleichsinnig mit dem Rückgang der Symptomatik an der Haut einhergeht. Das ist so überraschend. – Oder sehe ich das falsch, Herr Professor Augustin?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Zuerst Herr Schacht, dann Herr Augustin.

Herr Dr. Schacht (Lilly): Wir sehen bei vielen Patienten, dass der Juckreiz sogar als Erstes anspricht – es gibt Patienten, die berichten, dass der Juckreiz innerhalb von einem Tag deutlich zurückgeht –, und der Juckreiz geht auch parallel mit der Gesamtsymptomatik zurück. Allerdings wird nach Juckreiz gefragt, und natürlich kann es auch sein, dass bei bestimmten Patienten noch ein Juckreiz da ist, selbst wenn die Haut komplett abgeheilt ist. Ich weiß nicht, Juckreiz kann ja auch noch aus anderen Gründen da sein. Aber in der Studie sieht man diesbezüglich eine deutliche Überlegenheit über alle Subgruppen hinweg.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Augustin.

Herr Prof. Dr. Augustin (DDG): Ich denke, an der klinischen Bedeutung der Minderung von Juckreiz durch Ixekizumab besteht kein Zweifel. Aber wir haben tatsächlich dieses Phänomen, Frau Grell, dass auch bei PASI 100 laut unserer sämtlichen Registerdaten 20 Prozent der Patienten das Gefühl haben, sie hätten gar keine komplette Abheilung. Das wird meistens an Restsensationen und Hyperpigmentierung, also Pigmentveränderung auch nach Abheilung, festgemacht. Das heißt, es verbleibt bei etwa 20 Prozent ein residueller Zustand, der noch gefühlt und der auch noch gesehen wird, was im Übrigen auch erklärt, dass PASI 100 nicht der beste Endpunkt ist; dazu sage ich nachher noch etwas. Die Erklärung dafür auf physiologischer Ebene fehlt uns; aber wir beobachten es über alle Medikamente. Das dürften auch diejenigen sein, die hier bei Ixekizumab eine Rolle spielen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nachfrage dazu, Frau Müller.

Frau Dr. Müller: Ich hätte eine Frage dazu, wie es sich mit dem Juckreiz bei nicht betroffenen Patienten mit trockener Haut verhält, die Psoriasis-Patienten oft haben. Wissen die Experten da etwas, wie sozusagen die Basisrate ist?

Herr Prof. Dr. Augustin (DDG): Sie meinen, bei nicht Hautkranken?

Frau Dr. Müller: Bei nicht von Psoriasis akut Betroffenen, ohne Effloreszenzen usw., also nicht unbedingt nur direkt nach einer Therapie. Es geht mir darum, wie überhaupt die Basisrate ist, weil trockene Haut ja beispielsweise auch schon Juckreiz verursachen kann.

Herr Prof. Dr. Augustin (DDG): Wenn Sie mich direkt fragen: Quälender Juckreiz kommt in der Allgemeinbevölkerung – wir haben 12.000 erwachsene Personen untersucht – bei 17 Prozent vor. Das ist ein sehr weit verbreitetes Symptom, auch ohne Erscheinungen an der Haut. Speziell bei Psoriasis ist es so, dass meistens die Läsionen jucken, also die entzündete oder ehemals entzündete Haut juckt, nicht die Haut insgesamt, anders als bei Neurodermitis, bei der der Juckreiz häufig am ganzen Körper auftritt, auch durch die sehr trockene Haut, und auch noch einmal als viel quälender erlebt wird. Insofern ist Juckreiz ein ernst zu nehmendes Symptom bei Psoriasis, aber bei Weitem nicht so im Vordergrund wie bei Neurodermitis und anderen Ekzemen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Ich hatte einleitend ja die von der EMA genannten Problematiken Langzeitr Risiken, Infektionen, Neutropenien und maligne Erkrankungen sowie die Frage angesprochen, wie Sie das einschätzen. Dazu habe ich noch nichts gehört. Möchte dazu jemand etwas sagen? – Bitte schön.

Frau Dr. Leutz (Lilly): Zu den Infektionen ist zu sagen: Wie bei den anderen Biologika bei der Schuppenflechte auch, greifen die Biologika immunmodulatorisch in den Körper ein und führen damit zu einer erhöhten Rate an Infektionen. Allerdings ist festzuhalten, dass die häufigsten Infektionen Nasopharyngitis und Infektionen des oberen Atemtraktes sind. Es gab keinen Unterschied in den Zulassungsstudien zwischen den Dosierungen von Ixekizumab und Placebo. Insgesamt waren die Infektionen meistens mild bis moderat.

Zu den malignen Erkrankungen ist zu sagen, dass die Zeit der Zulassungsstudien und der im Dossier vorgelegten Studie natürlich zu kurz ist, um eine abschließende Aussage über maligne Erkrankungen zu treffen. Bisher können wir sagen: Wir sehen kein Signal, dass man auf eine bestimmte Malignität besonders achten müsste oder dass es hierauf einen Hinweis gäbe.

Außerdem hatten Sie zu den Neutropenien noch eine Frage. Zu ihnen ist zu sagen: Man sieht unter Ixekizumab in 9 Prozent der Fälle eine Neutropenie; aber nur in 0,1 Prozent der Fälle waren diese Neutropenien schwerwiegend. Die meisten der Neutropenien sind mild. Es gab keine klare Assoziation zwischen Neutropenien und Infektionen. Es gab keine febrilen Neutropenien. Abschließend muss man selbstverständlich sagen: Eine Neutropenie ist ein Laborbefund und muss natürlich immer im klinischen Kontext gesehen werden, wie es dem Patienten geht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Müller, dann Frau Teupen.

Herr Müller: Eine Rückfrage dazu. Es ist hier insofern interessant, weil es eine neue Wirkstoffklasse ist, die wir in die Behandlung einführen. Es wirkt ja anders als die bisherigen Biologika. Deswegen frage ich Sie, ob die jetzigen Aussagen auch auf die zitierten Dreijahresdaten zutreffen. Welche Ergebnisse liegen da zu Nebenwirkungen vor? Liegen sie im Dossier vor, oder können wir sie irgendwo veröffentlicht ansehen?

Ich würde auch die Kliniker fragen, wie sie das einschätzen, welche Erfahrungen sie bisher mit dem Nebenwirkungsprofil im Vergleich zu den bislang üblichen Biologika haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Fangen wir mit Frau Leutz an; dann Herr Augustin und Herr Stavermann, bitte.

Frau Dr. Leutz (Lilly): Die Daten liegen nicht im Dossier vor, da sie aus den Zulassungsstudien stammen, die angesichts des Vergleichs mit Placebo und Etanercept für das Dossier nicht eingefügt wurden, weil hiernicht die adäquate zVT mitgeführt wurde. Da der Datenbankschluss erst im Februar dieses Jahres war, befinden sich die Daten gerade in der Veröffentlichung. Sie sind noch nicht veröffentlicht. Aber die Daten sind vollkommen konsistent. Wir haben also keine neuen Signale gesehen. Es gibt keine Hinweise darauf, dass sich irgendetwas an dem Sicherheitsprofil von Ixekizumab geändert hat.

Herr Müller: Ja, gut. Aber ganz konkret: Es sind dann offenbar dieselben Signale bestätigt, die die EMA identifiziert hat; denn wenn Sie jetzt sagen, Sie haben keine neuen Signale entdeckt, dann schließe ich daraus, dass die Daten, die Ihnen jetzt vorliegen, zu den Langzeitdaten offensichtlich in einigen Risikobereichen in den Studien positive Effekte haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Leutz noch einmal. Wiederholen Sie jetzt noch einmal, dass Sie zu den malignen Erkrankungen auch nach drei Jahren noch keine Daten haben?

Frau Dr. Leutz (Lilly): Ich wollte nur sagen: Ich gebe Ihnen recht, dass das Sicherheitsprofil gleich geblieben ist. Sie müssen aber in Rechnung stellen, was man an den Zulassungsstudien schon sieht: Etanercept wird als sehr sicheres Biologikum wahrgenommen, und das Sicherheitsprofil von Ixekizumab gleicht dem von Etanercept, hat also ein sehr gutes Sicherheitsprofil zugunsten der Patienten.

Herr Müller: Das sind zwar noch nicht die Daten, aber – –

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wann ist denn mit der Veröffentlichung zu rechnen? Sie haben gesagt, es ist in der Vorbereitung. Sie haben eben vorgetragen – nur, damit wir das einfach noch einmal sauber hier auf dem Tisch haben –, die EMA hat identifiziert, dass es ein Infektionsrisiko gibt; das spielt sich in den oberen Nasenbereichen und Gott weiß wo ab, ist also weniger gravierend. Dann haben Sie gesagt: Bei den Neutropenien kommt es darauf an, welche Schweregrade es da gibt. Sie nannten X Prozent, aber dann nur 0,1 Prozent, die eine klinische Relevanz hatten, die in irgendeiner Form Behandlungsbedürftigkeit oder Sonstiges ausgelöst haben. Sie sagten, zu den malignen Erkrankungen hätten Sie, weil es eben ein Langzeitphänomen ist, noch keine Erkenntnisse. Das waren die Voraussetzungen, und das war das, was die EMA identifiziert hat.

Hat sich dieses Bild in der jetzt zur Veröffentlichung geplanten Dreijahresbetrachtung von den Tendenzen her bestätigt, sodass Sie sagen, jawohl, die Signale sind da, aber sie sind eben in der Form zu relativieren, wie Sie es dargestellt haben, oder gibt es da irgendeine andere Tendenz?

Frau Dr. Leutz (Lilly): Nein, das haben Sie gerade so zusammengefasst, wie ich das gerne ausdrücken wollte. Es gibt keine neuen Signale. Die Signale, die wir schon in Zulassungsstudien zu Beginn sahen, haben sich bestätigt, und in der Regel handelt es sich um milde bis moderate unerwünschte Ereignisse, die wir unter Ixekizumab sehen. Es gibt bisher keinen Hinweis auf größere Bedenken beim Einsatz von Ixekizumab.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wann bekommen wir die Veröffentlichung?

Frau Dr. Leutz (Lilly): Das dürfte ich vielleicht an Herrn Schacht weitergeben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Schacht.

Herr Dr. Schacht (Lilly): Wir veröffentlichen die Langzeitdaten regelmäßig auf internationalen Kongressen. Da der Datenbankschluss jetzt im Februar war, können Sie damit rechnen, dass sie auf den nächsten internationalen Kongressen, also dem EADV hier in Europa bzw. dem AAD in Amerika, gezeigt werden. Zu den Publikationen dafür: Das Full Paper wird im Moment geschrieben und wird demnächst veröffentlicht werden. Normalerweise dauert dieser Veröffentlichungsprozess ungefähr ein Jahr.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Aha.

Herr Dr. Schacht (Lilly): Aber wir können natürlich die Daten vorlegen, oder?

(Frau Prof. Dr. Kretschmer [Lilly] nickt.)

– Wir können die Daten nachreichen, wenn das gewünscht ist.

Wie gesagt, wir haben den Datenbankschluss im Februar gemacht, und wir bereiten gerade die Publikation vor. Von daher haben wir diese Daten. Meines Erachtens sind es 12.000 Patientenjahre, also sozusagen äquivalent, als wenn man 12.000 Patienten über ein Jahr oder 4.000 Patienten über drei Jahre behandeln würde. Wir haben ja die Studien schon sehr lange laufen, und die Zulassungsstudien haben eine Nachbeobachtungszeit von insgesamt fünf Jahren. Diese Studien sind sehr, sehr groß; darin sind mehrere Tausend Patienten eingeschlossen. Es waren wohl ungefähr 4.000 Patienten, die insgesamt in diese Studie eingeflossen sind und die dann alle mit Ixekizumab über eine Zeit beobachtet werden. Daher bekommen wir diese Langzeitdaten in einer relativ hohen Qualität. – Die Frage, wie dies in der Klinik ist, würde ich gerne an die Fachgesellschaften übergeben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Herr Augustin.

Herr Prof. Dr. Augustin (DDG): Ixekizumab ist zum 1. März in Deutschland zugelassen und verordnungsfähig gewesen. Wir haben unter 1.200 Patienten in meinem Zentrum momentan 40 Patienten, die Ixekizumab bekommen, und haben bisher keines dieser Signale – Leukopenien, mukokutane Candidose-Infektionen – gesehen, aber wie gesagt, Fallzahl N = 40.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Dr. Stavermann.

Herr Dr. Stavermann (BVDD): Zu den Zulassungsdaten haben wir auch keine anderen Daten. Am 1. März sind wir in der Niederlassung eingestiegen. Wir haben die Zahlen aus den Publikationen. Aus unserer Praxis haben wir zehn Patienten seit Mitte März auf dem Medikament, und wir sehen beim Controlling keines dieser Zeichen in den Nebenwirkungen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, danke schön. – Frau Teupen, Frau Müller.

Frau Teupen: Das hat sich erledigt. Die Fragen wurden gerade schon gestellt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Müller, Frau Bickel.

Frau Dr. Müller: Ich ziehe zurück.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Bickel.

Frau Bickel: Ich würde gerne an Herrn Professor Augustin folgende Frage richten: Sie hatten eben ausgeführt, Sie würden gerne noch einmal etwas zum PASI 100 sagen – das würde mich interessieren –, dass Sie das gar nicht als den so patientenrelevanten Endpunkt ansehen, wenn ich das richtig verstanden habe.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Professor Augustin, jetzt kreieren Sie den neuen Endpunkt. Bitte schön.

Herr Prof. Dr. Augustin (DDG): Nein, ich kreierte gar nicht den neuen, sondern ich bitte Sie alle, anderthalb Jahre zurückzudenken. Da haben wir an gleicher Stelle auch schon festgestellt, dass die relevanten Endpunkte wissenschaftlich wie klinisch PASI 75 und 90 sind. PASI 100 ist nach unserer Auffassung weniger geeignet, sowohl in der Nutzenbewertung an dieser Stelle wie auch im klinischen Kontext. Das ist nicht nur unsere Meinung, sondern das ist weltweit der Standard. Ich möchte es noch einmal betonen, weil wir hier die gleichen Erkenntnisse vorliegen haben. Als es damals vor anderthalb Jahren um Secukinumab ging, haben wir jede Menge zitiert, und dieser Sachstand ist noch da.

Die Leitlinie in Deutschland wird jetzt gerade neu aufgelegt. Ich verrate kein Geheimnis, dass wir wiederum PASI 75 und 90 als Endpunkte definieren und empfehlen, nicht PASI 100.

Frau Bickel: Ja, aber könnten Sie noch einmal kurz erläutern, warum jetzt nicht PASI 100? Das fehlte mir jetzt noch in der Begründung.

Herr Prof. Dr. Augustin (DDG): Bei PASI 75 und 90 hat der weit, weit überwiegende Anteil der Patienten eine subjektiv erlebte hohe Verbesserung. Die Lebensqualität liegt bei diesen Endpunkten 75 und 90 weitgehend im Normbereich, was DLQI null bis eins wäre. Wenn wir Patienten fragen, die PASI 75 erreicht haben, aber nicht PASI 90, dann sagen über 90 Prozent, sie sind mit dem Erreichten zufrieden. Das ist also quasi die konvergente Validität dieser Endpunkte PASI 75 und 90. Das andere ist, dass PASI 100 durchaus von Patienten nicht so wahrgenommen wird und zwischen PASI 90 und 100 aus Patientensicht kein Unterschied empfunden wird.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Vervölgyi.

Herr Vervölgyi: Ich habe dazu noch eine kurze Nachfrage. Als wir eben über den Juckreiz sprachen, erwähnten Sie, dass sogar Patienten, die in Remission sind, gegebenenfalls noch Beschwerden in Form von Juckreiz haben. Ich frage mich gerade, jetzt ganz ab von dem Reponse-Kriterium, was wir anwenden, 75, 90 oder 100, ob der PASI auf Basis – – Also, das kann der dann gar nicht abbilden, oder, weil das aus dem weder erhoben noch ausgewertet wird und gar nicht berücksichtigt wird? Die Frage ist ja: Ist der PASI dann alleine, weil es ja regelhaft der primäre Endpunkt in den Psoriasis-Studien ist und dies gegebenenfalls auch schon sehr lange, weil er solche Beschwerden nicht abbilden kann, überhaupt als alleiniges Maß geeignet, um den Behandlungserfolg zu messen?

Herr Prof. Dr. Augustin (DDG): Der PASI hat Nachteile in vielerlei Hinsicht, aber ist das absolut gängigste und durchaus auch valide Instrument, wobei tatsächlich Schwächen darin bestehen, dass subjektive Symptome nicht aufgegriffen werden. Das ist eben ein objektiver

und von Dermatologen unabhängig vom Patienten zu erhebender Score, der eine Berechtigung hat. Aber in den Studien werden deswegen auch die Lebensqualität und weitere Symptome erhoben, und sie sind ja nicht diskordant, sondern haben im Delta durchaus eine Korrelation und schaffen bei einigen Patienten noch zusätzliche Informationen. Aber ich meine, an dieser Stelle und in den Studien, die jetzt stattfinden, ist der PASI mit Berechtigung im Einsatz, weil wir noch nichts Besseres haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Vervölgyi.

Herr Vervölgyi: Ich habe jetzt noch eine ganz andere Frage. Es geht erneut um die Studie RHBZ, und zwar um die Ersetzungsstrategien, die da angewendet worden sind.

Soweit ich das richtig im Kopf habe, wird bei den stetigen Endpunkten ein sogenanntes modified Baseline-Observation-Carried-Forward verwendet. Das heißt, für alle Patienten mit fehlenden Werten wird deren Baseline-Wert ersetzt. Dazu habe ich, weil dies erst einmal eine recht ungewöhnliche Art der Ersetzung ist, die Nachfrage, ob Sie erläutern könnten, warum Sie sich genau auf diese Ersetzungsstrategie fokussiert haben und warum Sie nicht andere gewählt haben, zum Beispiel LOCF, MMRM oder sogar die Multiple Imputation, die sicherlich mehr Informationen bietet und gegebenenfalls auch mit weniger starken Annahmen behaftet ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bitte schön, Herr Dr. Schacht.

Herr Dr. Schacht (Lilly): Bei all diesen Analysen, ob das jetzt bei Last-Observation-Carried-Forward ist – man nimmt den letzten Punkt in der Beobachtung und schreibt ihn fort – oder bei MMRM, bei dem man annimmt, dass die Patienten, die aus der Studie herausfallen, sich genauso verhalten wie die Patienten, die in der Studie bleiben, oder auch beim Multiple Imputation hat man immer Annahmen, genauso wie bei mBOCF. Die qualitativen Unterschiede in diesen Annahmen sind relativ gering.

Für mich ist eigentlich am relevantesten, wie man das Ganze interpretiert. Wir gehen davon aus, dass Patienten, die die Therapie abbrechen, nicht mehr auf die Therapie ansprechen, nicht mehr von der Therapie profitieren. Das ist auch durch Daten gestützt. Wenn man Patienten anguckt, die die Therapie abbrechen, dann verlieren sie über die Zeit hinweg ihr Ansprechen und gehen zurück auf nahezu Baseline. Von daher macht es klinisch Sinn, den Baseline-Wert für diese Patienten zu ersetzen.

Wir haben uns deswegen hauptsächlich bei allen Response-Analysen, also bei allen binären Analysen, angeguckt, wie viele Patienten nach 24 Wochen noch auf Therapie sind und von der Therapie profitieren, also die sogenannten Non-Responder-Imputation-Analysen. Das sind diese primären Analysen, die auch weltweiter Standard bei dieser Erkrankung sind. Wir bekommen von den Klinikern immer gesagt, das sei das, was am meisten Sinn mache und was sie interessiere: Wie viele von den Patienten, denen ich jetzt diese Therapie verschreibe, werden in 24 Wochen noch auf Therapie sein und ein Ansprechen haben?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nachfrage Herr Vervölgyi und dann Frau Müller.

Herr Vervölgyi: Dazu habe ich eine Nachfrage. Bei binären Endpunkten haben Sie recht: Non-Responder Imputation ist eigentlich etwas Ähnliches, wobei es dabei natürlich darum

geht, am Ende Hopp oder Top zu sagen. Bei den stetigen Endpunkten geht ja viel mehr Information ein. Gerade bei einem solchen Verlauf, der undulierend ist und sich ändern kann, bei dem es gegebenenfalls zu Verstärkungen der Symptomatik kommt etc., ist die Frage, ob das, wenn man tatsächlich den Baseline-Wert assoziiert – was man de facto macht, ist ja, dass man eigentlich die komplette Therapiephase ignoriert; das ist das, was man bei dem BOCF macht –, tatsächlich angemessen ist. Vor allen Dingen muss man überlegen, gerade in dieser Studie, in deren Verlauf sehr viele Patienten im Vergleichsarm abbrechen – allein wegen UE brechen schon knapp 40 Prozent der Patienten ab –, ob man nicht irgendwann Behandlungen mit nichts vergleicht, wenn man bei diesen Endpunkten so vorgeht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Schacht, bitte.

Herr Dr. Schacht (Lilly): In der Tat brechen sehr viele Patienten im Fumaderm-Arm die Behandlung ab, vor allen Dingen wegen Nebenwirkungen, und diese Patienten können dann auch nicht mehr von der Behandlung profitieren. Das ist ja das, was ich gesagt habe. Deswegen macht es auch Sinn, für diese Patienten in der Analyse anzunehmen, dass sie entweder keinen Response haben – bei den Responder-Analysen – bzw. dass sie im Grunde genommen wieder zum Baseline-Wert zurückkommen.

Das ist vor allen Dingen bei unserer modified Baseline-Observation-Carried-Forward-Analyse der Fall, bei der alle, die wegen Nebenwirkungen ausfallen, den Baseline-Wert bekommen. Patienten, die aus allen anderen Gründen ausfallen, bekommen ja den LOCF-Wert. Bei ihnen nehmen wir an: Wenn sie vielleicht einfach nur umgezogen sind und deswegen aus der Studie herausfallen, haben sie vielleicht eine Therapie an einem anderen Ort; da nehmen wir sozusagen dann den besten Wert, den Wert, den sie unter Therapie erreicht haben, an. Von daher macht diese Analyse klinisch Sinn, und sie entspricht am ehesten noch dieser Non-Responder-Imputation-Analyse für die binären Endpunkte. Natürlich wollen wir, dass die Analysen für die binären Endpunkte genauso und ähnlich zu interpretieren sind wie die Analysen für die stetigen, für die kontinuierlichen Endpunkte.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Jetzt eine Nachfrage dazu von Frau Müller; dann wieder Herr Vervölgyi.

Frau Dr. Müller: Vielen Dank. – Ich habe immer noch nicht ganz verstanden, wie Ihre Ersetzungsstrategie ist. Sie haben es jetzt ein bisschen genauer erläutert. Ich habe das so verstanden, dass Sie diese Baseline-Beobachtungen modifiziert haben, und zwar, dass Sie sie für Patienten verwendet haben, die wegen Safety-Bedenken heraus sind. Da sind Sie praktisch auf die Baseline-Werte zurückgegangen und haben die Behandlungsphase außer Acht gelassen, haben gesagt, Sie gehen davon aus, als wären die gar nicht behandelt worden. Für diejenigen Patienten, die aus anderen Gründen die Therapie abgebrochen haben, zum Beispiel mangelndes Ansprechen usw., haben Sie die letzte verfügbare Beobachtung verwendet, also Last-Observation-Carried-Forward. Habe ich das richtig verstanden?

Herr Dr. Schacht (Lilly): Ja, das ist korrekt so. Natürlich nehmen wir nicht an, dass die Patienten keine Therapie bekommen haben, sondern wir nehmen nur an, dass sie dann später, in der Langzeit, nicht mehr von dieser Therapie profitieren können. Wir gucken uns ja an: Was ist die Response oder was ist der Benefit für den Patienten in der Langzeit? Wenn sie nach Woche 2 die Behandlung wegen einer Nebenwirkung abgebrochen haben, können wir

davon ausgehen, dass sie in Woche 24 keinen Benefit mehr von dieser Therapie haben. Das ist die klinische Interpretation.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nachfrage Frau Müller, dann Herr Vervölgyi.

Frau Dr. Müller: Jetzt habe ich das ein bisschen besser verstanden. Sie würden das praktisch als eine konservativere Herangehensweise sehen, als wenn Sie für alle Patienten beispielsweise Last-Observation-Carried-Forward gewählt hätten, weil Sie sozusagen auf den Baseline-Wert zurückgehen und sagen, wir gehen davon aus, dass diejenigen, die wegen UEs abbrechen, langfristig gar nicht profitieren. Sehen Sie das so? Sehen Sie das als konservativere Methode bezüglich des Behandlungserfolgs?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Schacht.

Herr Dr. Schacht (Lilly): Ich glaube, „konservativ“ ist an dieser Stelle nicht das richtige Wort; vielmehr geht es darum, was die klinische Frage ist. Wenn ich die klinische Frage stelle, was bei Behandlungsabbruch meine Response ist, dann muss ich LOCF nehmen, weil das dann die Analysemethode oder die Imputations-, die Ersetzungsmethode ist, die meine Frage beantwortet. Wenn ich wissen möchte, wie viele Patienten nach 24 Wochen auf die Therapie ansprechen und noch von ihr profitieren, dann macht mBOCF mehr Sinn. Das ist nicht konservativ oder liberal oder irgendetwas, sondern es geht darum: Was ist die klinische Frage? Mein Verständnis ist: Die klinisch relevante Frage ist, wie viele der Patienten, denen ich die Therapie verschreibe, davon in Woche 24 profitieren; diejenigen darunter, die vorher ausscheiden, können nicht mehr davon profitieren.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Damit sind wir heute bei dem, was Herr Vervölgyi eben gesagt hat, ein bisschen despektierlich: Vergleiche ich dann nicht am Ende einen Wirkstoff mit nichts mehr? – Herr Vervölgyi, Sie hatten sich gemeldet; dann Herr Müller.

Herr Vervölgyi: Ich bin nicht ganz sicher, ob ich Ihnen folge, was die klinische Frage angeht, weil ich glaube – wir haben eine 24-Wochen-Studie –, die klinische Frage ist doch eigentlich, wie es den Patienten in diesen 24 Wochen geht, aber nicht, wie es den Patienten an dem Tag, sechs Monate von jetzt ab gesehen, geht. Meines Erachtens ist das nicht die richtige Fragestellung.

Das heißt, was man eigentlich beobachten müsste, ist die Symptomlast über die Zeit. Das ist meines Erachtens das, was man messen müsste, um zu erfahren: Wie geht es den Patienten denn jetzt, wenn ich mit den Therapien beginne? Fumaderm ist, wie wir gerade gehört haben, eigentlich der Standard in der Erstlinientherapie. Das wird maßgeblich angewendet, wahrscheinlich auch deshalb, weil es dem Patienten einen gewissen Nutzen bringt. Deswegen ist es schon wichtig zu wissen: Wie verhalten sie sich, bevor sie wegen UE abbrechen? Wir wollen ja endpunktspezifische Aussagen treffen, aber was man hier implizit macht, ist eine Nutzen-Schaden-Abwägung innerhalb dieses Endpunktes, weil man nämlich für Patienten, die wegen UE abbrechen, davon ausgeht, sie hätten überhaupt keinen Benefit gehabt, auch nicht im Verlauf der Behandlung. Das ist meines Erachtens nicht sachgerecht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Schacht, bitte.

Herr Dr. Schacht (Lilly): Dafür muss man dann natürlich unterschiedliche Analysen machen. Entweder guckt man sich an, was an Woche 24 herauskommt, oder man guckt sich zum Beispiel die Zeit bis zum ersten Ansprechen an, und dann vergisst man alles, was darüber hinaus passiert. Konsistent, unabhängig davon, wie wir das analysiert haben, sehen wir aber erhebliche Effekte zugunsten von Ixekizumab über die verschiedenen Wirksamkeitsendpunkte.

Umgekehrt ist es natürlich auch so der Fall: Wenn man sozusagen die Exposition anguckt und sagt, okay, die Fumaderm-Patienten sind dann weniger lange auf Behandlung, dann muss man sich das natürlich auch bei den Sicherheitsparametern angucken. Sofern man bei den Sicherheitsparametern sieht, die Fumaderm-Patienten hatten weniger Zeit, um auf Therapie zu sein, dann bedeutet das ja, dass die AEs noch höher gewichtet werden müssten. Das haben wir in unserem Dossier dargelegt, indem wir gesagt haben: Wenn man für die Expositionszeit adjustiert und die Fumaderm-Patienten weniger Expositionszeit haben, wobei diese Zeit in den Nenner eingeht, dann ist natürlich die Rate an AEs höher. Man muss sich also beide Seiten der Medaille angucken. Auf der Wirksamkeitsseite kann man sich die Zeit bis zum ersten Ansprechen oder auch das Ansprechen über die Zeit angucken, dann muss man sich aber auf der Safety-Seite auch sagen, okay, weniger Expositionszeit, und in dieser Expositionszeit habe ich dann sogar noch mehr AEs.

Außerdem: Das Problem mit den Dropouts hat man trotzdem, wenn man über die Zeit anspricht. Wenn ich also einen Patienten habe, der nach zwei Wochen aus der Therapie herausgefallen ist, dann kann ich trotzdem nicht sagen, wie das mittlere Ansprechen über 24 Wochen ist, weil von den 24 Wochen 22 Wochen fehlen. Das von Ihnen angesprochene Vorgehen, man müsste sich angucken, wie das mittlere Ansprechen über die Zeit ist, löst ja das Problem der Dropouts nicht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Jetzt habe ich Herrn Müller und dann Herrn Mayer.

Herr Müller: Ja, ich bin jetzt auch ein bisschen irritiert, weil Sie mit einer solchen doch ungewöhnlichen Strategie im Prinzip alle anderen Therapieoptionen komplett ignorieren. Wir sollen ja hier vergleichen, was Ihr Produkt gegenüber den Therapiemöglichkeiten bringt. Natürlich akzeptieren wir, dass Sie sich in einer Studie eine Strategie aussuchen. Allerdings können Sie nicht sagen, wenn ein Patient wegen einer Nebenwirkung einen Dropout hat, dann setzen Sie ihn sozusagen wieder auf 100. Damit negieren Sie ja, dass es für die Psoriasis-Patienten, wie wir gerade von Professor Augustin gehört haben, mindestens Fumaderm und MTX als Standardtherapien gibt, die wir Ihnen hier ja auch nennen. Deswegen meine Frage: Haben Sie denn die klassischen zum Beispiel LOCF-Analysen auch im Dossier eingereicht? Denn wir werden hier noch darum ringen müssen, ob wir uns diese Studie angucken oder nicht. Wenn das jetzt schon daran scheitert, dass Sie eine so ungewöhnliche Ersetzungsstrategie haben, die das dann sozusagen erschwert, dann wäre das ungünstig.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Schacht, bitte.

Herr Dr. Schacht (Lilly): Diese Ersetzungsstrategie ist wissenschaftlicher Standard in diesem Bereich. Von daher würde ich sie nicht als ungewöhnlich bezeichnen. Wir haben diese

Analysen auch mit MMRM und LOCF gemacht, und die Aussagen sind konsistent. Es gibt da also keine qualitativen Unterschiede, was den Gesamtnutzen angeht. Wir können die Analysen auch nachreichen, falls das erwünscht ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. –Herr Mayer.

Herr Dr. Mayer: Ich wollte kurz nachfragen, ob ich das verstanden habe. Es würde aber auch ein Patient, der zum Beispiel nach 20 Wochen im Vergleichsarm wegen Nebenwirkungen ausscheidet, praktisch auf null gesetzt werden, und man antizipierte dann, dass zur Woche 24 die Ixekizumab-Patienten sozusagen ewig so weitermachten und nicht möglicherweise nach Woche 26 wegen Nebenwirkungen immunologischer Natur ausschieden? Das heißt, alleine hier würden möglicherweise vier Wochen unterschiedliche Therapiedauer dazu führen, dass der Vergleichsarm auf null gesetzt wird und der Interventionsarm maximal gewertet wird? Das sehe ich jetzt so bei dieser Auswertemethodik. Ihr Beispiel mit zwei Wochen ist ja irgendwie nachvollziehbar; aber die Beispiele, die jenseits von zehn, zwölf oder 20 Wochen herausfielen, bekämen damit ihre Wirksamkeit im Kontrollarm völlig negiert.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ich habe jetzt Tausende Wortmeldungen beim pharmazeutischen Unternehmer. Wer möchte? – Frau Leutz.

Frau Dr. Leutz (Lilly): Um das Ganze aus nichtstatistischer Sicht umzuformulieren, was vielleicht etwas einfacher greifbar ist: In der Fumaderm-Vergleichsstudie haben wir gesehen, dass fast die Hälfte der Patienten die Therapie mit Fumaderm abbricht, und zwar wegen Nebenwirkungen, und das aber zu Beginn der Therapie. Die meisten Abbrüche geschehen bis Woche 8, dann noch ein paar bis Woche 12, und dann haben die Patienten die Therapie abgebrochen, überwiegend wegen gastrointestinaler Nebenwirkungen. Diejenigen Patienten, die dann auf der Fumaderm-Therapie bleiben, haben auch ein gewisses klinisches Ansprechen. Aber ich denke, egal, welche statistische Methode Sie benutzen werden, Sie werden immer die überlegene Wirksamkeit von Ixekizumab im Vergleich zu Fumaderm sehen, und Sie werden nicht diese hohen Abbruchraten unter Ixekizumab sehen, wie wir sie in der Studie unter Fumaderm gesehen haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Müller.

Frau Dr. Müller: Ich habe Sie jetzt richtig verstanden, Sie haben verschiedene Ersetzungsstrategien gerechnet, einfach einmal so? Das übliche Vorgehen ist, dass man sich überlegt, was sinnvoll ist, und dann eine Strategie wählt, und nicht, dass man verschiedene rechnet. Sie haben es aber gemacht. Entschieden haben Sie sich dann für diese Strategie, die, so muss ich jetzt sagen, mir vorher nicht bekannt war. Aber Sie sagen ja, das sei der Standard. Aber gerechnet haben Sie auch Last-Observation-Carried-Forward. Das hieße, Sie haben diese Daten auch mit einer anderen Ersetzungsstrategie, nicht mit dieser für den Vergleichsarm sehr, sehr konservativen Schätzung für den Behandlungserfolg, sondern Sie haben auch eine Analyse gerechnet, bei der Sie unabhängig von der Zahl der Therapieabbrecher sozusagen den Therapieeffekt zum Zeitpunkt des Abbruchs fortschreiben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Schacht.

Herr Dr. Schacht (Lilly): Wir haben ja auch die sogenannte Observed-Cases-Analyse im Dossier dargestellt, bei der wir bei allen Patienten, die sozusagen das optimale Ansprechen zeigen, also nur den Patienten, die noch auf Therapie sind, gucken, wie bei ihnen das Ansprechen im Vergleich zum Behandlungsarm ist. Selbst da, sozusagen im für Fumaderm optimalen Fall, sieht man einen signifikanten Unterschied. Observed Cases bedeutet: Wir gucken uns alle Patienten an, die noch auf Therapie sind, und gucken uns hinsichtlich dieser Patienten an, wie sie profitiert haben. Das ist sozusagen die für den Vergleichsarm günstigste Analyse. Alle anderen Analysen liegen zwischen dieser Analyse und derjenigen, die ich gerade beschrieben habe, sprich: Über alle Dinge hinweg sieht man, egal wie man es analysiert, eine konsistente Überlegenheit von Ixekizumab im Vergleichsarm.

Wir haben außerdem noch einmal geguckt: Selbst dann, wenn wir jetzt von denjenigen Patienten, die aus der Studie herausfallen, einmal annehmen, sie alle würden auf Therapie ansprechen, das heißt, bei dem Vergleichsarm würden alle Patienten, die aus der Studie herausfallen, eigentlich Therapieansprechen haben, sähen wir noch signifikante Überlegenheit von Ixekizumab gegenüber Fumaderm. Selbst wenn wir annehmen, alle Dropouts auf Fumaderm haben eigentlich ein Ansprechen, sozusagen das absolute Worst-Case-Szenario, selbst dann hat man eine Überlegenheit. Deswegen kann ich hier auch so sitzen und sagen: Egal wie ich diese Daten analysiere, da ist ein signifikanter relevanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen. Diese Dropouts sind da, aber sie haben keinen Einfluss auf die Aussage insgesamt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Menne, bitte ergänzend. – Dann habe ich Herrn Ermisch, Herrn Vervölgyi und Herrn Kunz.

Frau Menne (Lilly): Danke schön. – Ich möchte den Punkt adressieren, den Sie eben gemacht haben: Man sucht sich üblicherweise vorher eine Analyseform aus. Natürlich haben wir vorher eine Analyseform ausgesucht, hatten aber dann im Ergebnis den besonderen Fall, dass eben in der Vergleichstherapie sehr viele Patienten herausgefallen sind, wie gesagt, wegen unerwünschter Ereignisse. An diesem Punkt haben wir uns einfach einmal angeguckt, weil wir eine Diskussion wie diese dann natürlich führen: Wie kann ich mir die Daten angucken, um wirklich zu zeigen, dass die Patienten, die herausgefallen sind, nicht vorher alle Endpunkte erreicht haben? Diese Analysen haben wir im Dossier auch dargestellt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Ermisch, Herr Vervölgyi, Herr Kunz.

Herr Dr. Ermisch: Mich beschäftigt eher noch ein Randgebiet dieser ganzen Ersetzungsstrategiediskussion. Wenn ich mich an den Beginn der Anhörung erinnere – bitte korrigieren Sie mich, wenn ich mich falsch erinnere –, so wurde uns da von Herrn Augustin und auch von Herrn Stavermann gesagt, dass die primäre Wahl bei diesen Patienten eben aufgrund der guten Verträglichkeit Fumaderm ist. Irgendwie verstehe ich jetzt die hohe Abbruchrate nicht. Aber vielleicht ist das auch irgendetwas, das ich falsch memoriert habe; das kann ja sein. Dann ist das schnell aus der Welt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Augustin.

Herr Prof. Dr. Augustin (DDG): Die Wahl von Fumaderm beruht nicht auf der guten Verträglichkeit. Wir wissen alle, dass Fumaderm auch unter Real-World-Bedingungen ein Nebenwirkungsspektrum hat, das weit höher ist als bei allen anderen Substanzen. Bei Methotrexat ist es etwas anderes. Das wird subjektiv relativ gut vertragen. Aber das, was wir hier in der Studie sehen, ist auch unser Praxisalltag, nur dass wir da mehr Zeit haben und auch anders damit umgehen als in einer solchen Studie.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Vervölgyi, dann Herr Kunz und Frau Geier. Anschließend würde ich hier gerne einmal einen Strich ziehen und darum bitten, dass Sie, falls Sie noch Daten haben, die noch nicht Gegenstand des Dossiers sind, diese Problematik betreffend, diese Daten kurzfristig einreichen; denn ich rufe in Erinnerung: Die Studie ist bislang nicht betrachtet worden, Sie stehen da noch auf null. Insofern müsste es Ihr Interesse sein, für den Fall, dass wir nachbewerten, möglichst viel an verfügbaren Daten zur Verfügung zu stellen. – Herr Vervölgyi, bitte.

Herr Vervölgyi: Ich möchte noch eine Anmerkung zu der von Ihnen genannten Observed-Case-Analyse machen. Ich wäre vorsichtig, da zu sagen, das ist eine sehr konservative Herangehensweise. Gerade in dem Fall, da viele Abbrecher auf einer Seite sind, können wir nicht mehr von einem randomisierten Vergleich ausgehen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, richtig.

Herr Vervölgyi: Ich glaube, dass wir da echt aufpassen müssen, daraus irgendwelche Schlussfolgerungen zu ziehen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Das ist richtig. Das ist nicht konservativ, sondern für mich ist es eher das Gegenteil von konservativ, wenn ich sage, ich unterstelle hier einfach das Worst-Case-Szenario, was natürlich dann den anderen Arm besser aussehen lässt. Das ist ganz klar. – Okay, Herr Kunz, Frau Geier.

Herr Kunz: Ich hätte gerne einmal gewusst, wie denn bei Fumaderm die Ansprechzeiten sind, die durch eine Initialbehandlung beginnen. Sieht man da innerhalb der Zeit, innerhalb derer hauptsächlich abgebrochen wird, nämlich innerhalb der ersten zwei Wochen, und zwar wegen Flush und Durchfall, Verbesserungen?

Die zweite Frage ist: Wurde der PASI zum Zeitpunkt des Abbruchs festgestellt? Dann könnte man ja zum Ausgangs-PASI eventuell eine gewisse Wirksamkeit von Fumaderm bis zum Zeitpunkt des Abbruchs nachweisen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer macht das? – Frau Leutz? – Herr Augustin, Sie hatten sich auch dazu gemeldet? – Dann zunächst Frau Leutz, danach Herr Augustin.

Frau Dr. Leutz (Lilly): Wir haben uns natürlich das PASI-Ansprechen von Fumaderm bis zum Zeitpunkt des Therapieabbruchs angeschaut, aber man muss sagen: Die Ansprechraten waren sehr niedrig. Fumaderm braucht einfach einen Moment länger, bis es Ansprechen zeigt. Wie ich vorhin schon erwähnte, passieren die meisten Abbrüche innerhalb der ersten zwölf Wochen. Fumaderm braucht aber 18 bis 20 Wochen, um die volle klinische Wirksamkeit zu erreichen. Also konnte man bei denjenigen Patienten, die abgebrochen haben, wenig

klinische Wirksamkeit sehen, aber eben klinische Wirksamkeit bei den Patienten, die in der Studie und auf der Therapie geblieben sind.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Augustin ergänzend, dann Frau Geier.

Herr Prof. Dr. Augustin (DDG): Genau, ergänzend: Es ist unter Real-World-Bedingungen ebenso wie im Register und auch in anderen klinischen Studien so, dass in den ersten vier Wochen unter Fumaderm sich praktisch nichts an PASI tut und der besagte protrahierte Verlauf vorliegt. Nach zwölf Wochen sehen wir mittlere Ansprechraten von 25 Prozent, PASI 75.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Geier, bitte.

Frau Dr. Geier: Ich habe noch eine methodische Rückfrage ans IQWiG. Sie schreiben in Ihrer Dossierbewertung, dass in gewissen Symptomendpunkten, also der Erscheinungsfreiheit von Gesicht, Hals und Nägeln – ich glaube, so sagen Sie –, nur positive Veränderungen erfasst wurden. Das heißt, von Patienten, die nicht profitiert haben oder bei denen keine Veränderungen festgestellt wurden, wurde das nicht erfasst. Können Sie das kurz erläutern?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Vervölgyi, bitte.

Herr Vervölgyi: Ich kann das gerne tun. Es geht darum, dass wir – damit ziehen wir wieder den Schluss – in dieser Erkrankung einen undulierenden Verlauf haben, das heißt, bei den Patienten wird es besser und wird es schlechter. Die Endpunkte in der Art, wie sie hier betrachtet und ausgewertet worden sind, betrachten nur eine Richtung.

Man kann es meines Erachtens ganz gut am Symptom Juckreiz erläutern. Da sind Patienten, und die Grenze liegt bei vier Punkten. Alles unter vier Punkten hat keinen relevanten Juckreiz, alles über vier Punkten schon. Die Frage ist halt nur: Wenn ich von vornherein nur diejenigen betrachte, die am Anfang der Studie über vier sind, was ist dann mit den anderen, die gegebenenfalls zu Beginn bei drei sind? Entwickeln sie vielleicht im Verlauf der Studie einen relevanten Juckreiz oder nicht? Das würde ich gar nicht sehen.

Es ist natürlich möglich – das gilt für alle betrachteten Endpunkte, auch im Gesichts- und Halsbereich etc. –, dass ein Patient, der zu Beginn noch keine Läsionen an diesen Stellen hat, sie im Verlauf der Studie entwickelt. Es ist einfach wichtig, das mit zu sehen, einfach deshalb, um die vollständige Information über die Patienten in der Studie zu haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Schacht.

Herr Dr. Schacht (Lilly): Ich würde erst noch einmal kurz etwas zu den Observed-Case-Analysen sagen. Natürlich ist das keine ITT-Analyse mehr und von daher nicht mehr komplett randomisiert. Was ich damit ausdrücken wollte, ist, dass es in diesem Fall, da der Vergleichsarm, der die hohen Ausdropraten hat, für den Vergleichsarm am besten dasteht und man davon ausgehen kann, dass das sozusagen der Best Case für Fumaderm ist.

In Bezug auf das Neuauftreten von Juckreiz, das neue Auftreten von Befall des Gesichts- und Nackenbereiches und auch des Genitalbereiches, haben wir in der Stellungnahme zusätzliche Analysen dargestellt, anhand derer man auch sieht, dass das nicht der Fall ist. Selbst unter der Voraussetzung, dass man sich alle Patienten anguckt, also auch diejenigen, die für diese Symptome eigentlich gar keinen Benefit haben können, weil sie die Symptome

ja an Baseline nicht haben, wenn man darauf schaut, wie viele Patienten denn Symptome haben – Juckreiz im Gesicht oder im Genitalbereich –, so sieht man konsistent Ergebnisse. Das heißt, da sind erhebliche Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen zugunsten von Ixekizumab. Also egal, wie man diese Daten analysiert, man kommt immer zu den gleichen Ergebnissen. Das ist ein Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen über die verschiedenen Endpunkte.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Vervölgyi.

Herr Vervölgyi: Nur eine kurze Antwort darauf. Es mag sein, dass es so ist. Das Problem ist nur: Unsere Bewertung beruht auf den Daten, die im Dossier vorliegen, und diese Daten hatten wir zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung einfach nicht. Das heißt, unsere Bewertung muss auf Basis der Daten fußen, die wir zurzeit der Einreichung im Dossier haben. Jetzt haben wir die vollständige Information, die wir vorher einfach nicht gehabt haben. Deswegen kam es auch zu dieser Bewertung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Weitere Fragen? – Bitte schön.

Herr Marx: Ich habe eine allgemeine Frage zu Ihrem Langzeit-Safety-Profil. Es gab bei einem ähnlichen Interleukin-Rezeptor-Antagonisten das Problem, dass es unter der Therapie damit bedauerlicherweise zu zwei vollendeten Selbstmorden kam. Die Frage ist jetzt an die Kliniker und auch an Sie mit den Langzeit-Safety-Daten, ob es ähnliche Störsignale auch in dem großen Patientenkollektiv unter Ixekizumab gab.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Für den pU Frau Leutz, dann Herr Augustin, N = 40, und dann Herr Dr. Stavermann, N = 10, nur, um das in die Relation zu rücken. – Bitte schön, zuerst der pU.

Frau Dr. Leutz (Lilly): Generell ist erst einmal zu sagen, dass es in der Population der Patienten mit Schuppenflechte eine erhöhte Prävalenz an depressiven Erkrankungen gibt. Da Lilly auch eine Historie in diesem Forschungsbereich hat, haben wir in allen Psoriasis-Studien entsprechende Scores mitlaufen lassen, um das zu screenen und um zu sehen, wie sich die Patienten entwickeln. In unseren Studien hatten zur Baseline 10 Prozent der Patienten moderate depressive Symptome. Es gab aber keine Assoziation zwischen Ixekizumab und suizidalem Verhalten. In unseren Studien gab es keinen Patienten, der einen Suizid durchgeführt hat.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Augustin, sind Ihre 40 noch alle da?

Herr Prof. Dr. Augustin (DDG): Ja, die sind glücklich, Herr Hecken.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danach habe ich nicht gefragt. Manch einer versucht es ja auch zu überspielen. Ich habe gefragt, ob sie noch alle da sind. Ob sie suizidale Tendenzen haben – –

Herr Prof. Dr. Augustin (DDG): Haben sie nicht. Aber N = 40 ist N = 40. Sie haben mich ja auch nur mit Blick auf die Gesamtdatenlage gefragt. Da ist es so – Sie haben es schon gesagt –, dass bei Psoriasis ein zweieinhalbfach höheres Aufkommen an Suicidal Ideation be-

steht. Das muss man immer im Hinterkopf haben, wenn man die Studienlage beurteilt. Wir sehen bei keinem der jetzt zugelassenen oder in Zulassungsphase 3 befindlichen Medikamente Auffälligkeiten, die uns Sorgen machen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Stavermann.

Herr Dr. Stavermann (BVDD): Ich darf auch noch zehn von zehn behandeln.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Frau Grell.

Frau Dr. Grell: Meine Frage geht mehr an die Kliniker, Professor Augustin, und zwar bezieht sie sich auf die Nägel. Bei der Psoriasis können davon befallene Nägel sowohl die Handfunktion beeinträchtigen als auch Schmerzen bereiten. Aber der NAPSI bildet dies nicht ab. Ich weiß nicht, wie man aus diesem Score die Schwere in der Betroffenheit des Patienten herauslesen kann, also in der Patientenrelevanz. Können Sie uns da helfen?

Herr Prof. Dr. Augustin (DDG): Der NAPSI ist ein morphologischer Score, der die Nägel in vier Quadranten unterteilt und verschiedene Merkmale der Nagel-Psoriasis erfasst. Er ist sehr aufwendig. Aber er zeigt durchaus das objektive Ausmaß der Nagelbeteiligung. 60 Prozent der Patienten mit Psoriasis in dieser mittelschweren bis schweren Form haben auch Nagelbeteiligung. Was hinzukommt, ist die subjektive Betroffenheit, die daraus häufig wegen der Sichtbarkeit eine besonders schwere Erkrankung macht, aber auch – Sie haben es eben auch gesagt, Frau Grell – wegen der Symptome, weil es schmerzhaft sein kann, mit den Fingern zu tasten, und weil überhaupt das Alltagsleben und das Sozialleben sehr eingeschränkt ist. All das wird mit dem NAPSI nicht wiedergespiegelt. Insofern ist er ein objektiver klinischer Score, kein Score, der die Patientenperspektive widerspiegelt. Diese wird auch mit dem DLQI, was den Nagel-Score angeht, nur zu Teilen erfasst. Dafür gibt es spezifische Instrumente, die aber später als diese Studienserie entwickelt wurden: Der NAPPA leistet das.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bitte schön, Frau Menne.

Frau Menne (Lilly): Ergänzend würde ich dazu gerne festhalten, dass wir in der Erstlinienstudie genau den NAPPA auf Empfehlung hin gewählt haben und dass wir im NAPPA sowohl im klinischen Score als auch in dem Lebensqualitäts-Score und dem Score für einen erreichten Patientennutzen einen Zusatznutzen gegenüber Fumaderm demonstrieren konnten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Kunz.

Herr Kunz: Ich habe eine Frage zum Gewicht von Patienten. Welches Gewicht wird eigentlich als Basis angenommen, und wie stellt sich dann der Vergleich zwischen Fumaderm und Ixekizumab dar? Bei Fumaderm, bei den Tabletten, gibt es keinen Hinweis bezüglich des Gewichts – danach richtet sich das also nicht –, während sich bei dem Wirkstoff die Menge durchaus nach dem Gewicht richtet. Wie bekommt man das in eine gewisse systematische Balance?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Dr. Schacht.

Herr Dr. Schacht (Lilly): Standardmäßig machen wir bei allen Studien Auswertungen darüber, ob das Gewicht einen Einfluss auf den Behandlungsunterschied hat. Wir sehen, dass unabhängig vom Gewicht konsistent ein großer Behandlungsunterschied sowohl für [gegen] Ustekinumab in der Zweitlinientherapie als auch gegen Methotrexat und gegen Fumaderm in der Erstlinientherapie besteht. Das bestätigt auch das, was wir in den Zulassungsstudien gesehen haben, dass unabhängig vom Gewicht bei Ixekizumab eine hohe Wirksamkeit zu beobachten ist. Das schlägt sich auch in der Fachinformation nieder, wo geschrieben wird, dass unabhängig von Alter, Geschlecht, Gewicht der Therapienutzen sehr hoch ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender) Okay. Keine weiteren Fragen? – Herr Kunz.

Herr Kunz: Sie bieten den Wirkstoff als Fertigspritze und als Pen an. Wie groß ist eigentlich die Herstellkostendifferenz zwischen Spritze und PEN, und kann es dazu führen, wie wir es erlebt haben, dass der Pen zu Aufzählungen führt, was insbesondere Menschen mit behinderten Fingern treffen könnte, weil sie nur den Pen bedienen können?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Sie brauchen diese Frage nicht zu beantworten. Ich lasse diese Frage ausdrücklich nicht zu. Wir sind hier in der frühen Nutzenbewertung und nicht in Preisverhandlungen. Wir sind auch nicht in einer möglicherweise nachgelagerten Festbetragsgruppenbildung, zu der Sie an anderer Stelle hinlänglich Stellung genommen haben. Der Preis, die Applikationsform spielt hier keine Rolle. Vor diesem Hintergrund geht es um den Wirkstoff, und da gehe ich davon aus, dass der Wirkstoff unabhängig davon, ob er als Fertigspritze oder als Pen dem Patienten dargeboten wird, wenn er denn ordnungsgemäß injiziert wird, die gleiche Wirksamkeit hat. Es sei denn, Sie würden hier einen Unterschied machen und sagen, es gibt einen Unterschied zwischen einem Fertig-Pen und einer Fertigspritze. Ansonsten ist das nicht Gegenstand der frühen Nutzenbewertung nach § 35a. – Weitere Fragen sehe ich nicht. – Frau Professor Kretschmer.

Frau Prof. Dr. Kretschmer (Lilly): Die Diskussion war umfangreich. Viele Punkte, die Sie am Anfang angesprochen haben, Herr Hecken, haben wir auch intensiv diskutiert. Angefangen haben wir mit der Phototherapie. Das war eigentlich auch die ursprüngliche Ursache, warum wir die Erstlinientherapie ausgeschlossen bekommen hatten. Wir haben dann im weiteren Verlauf bezüglich der Erstlinienstudie gegen Fumaderm und MTX darüber diskutiert, wie die Auswertungspraktiken zu der Studie waren. Ich glaube, die Diskussion hat gezeigt, dass es für die Studiauswertung immer sehr individuelle, international anerkannte statistische Maßnahmen gibt.

Die Diskussion hat auch gezeigt, dass wir bezüglich des Fumaderm-Arms auf Basis der unerwünschten Ereignisse – das ist festzuhalten, Fumaderm ist hier deutlich schlechter als Ixekizumab – darüber diskutiert haben, inwieweit die Art und Weise der Auswertung denn adäquat ist, um die Studie vollumfänglich berücksichtigen zu können. Das heißt, wir sind im Verlauf der heutigen Diskussion weg von der Phototherapie, die hier wohl einhellig als nicht systemische Therapie proklamiert wurde, in eine Diskussion der Studiauswertung gekommen. Trotz der Diskussion haben wir klargemacht, dass wir mit der Auswertung – egal, wie man sie vornimmt, sprich, wenn man das macht, was wir vorab festgelegt haben, bevor wir die Studie gewählt und durchgeführt haben, also a priori festgelegte Maßnahmen statistischer Art – die Wirksamkeit von Ixekizumab sowohl gegen Fumaderm als auch gegen MTX sehr konsistent und hochpotent nachgewiesen haben.

Die nachgelagerten Auswertungen haben genau die Problematik in Bezug auf die wegen Nebenwirkungen ausgefallenen Patienten gezeigt. Auch hier konnten wir zeigen: Egal, wie wir es auswerten, Ixekizumab ist gegenüber Fumaderm und MTX in der Majorität der Parameter deutlich überlegen und bringt damit einen erheblichen Vorteil für die Patienten. Das war so etwa die Diskussion über die Erstlinientherapie.

Weiter haben wir noch etwas darüber diskutiert, wie es mit Juckreiz und Schmerz aussieht und ob denn ein Juckreiz komplett verschwindet. Die Erwartung ist, dass ein Juckreiz und ein Schmerz komplett verschwinden müssen, wenn wir ein PASI 100 erreichen. Auch da haben wir von den Anwendern, von den Klinikern, gehört, die Pathophysiologie der Erkrankung bedinge sehr häufig, dass Patienten auch über ein erscheinungsfreies Bild, also über eine normale Haut, eine sensibilisierte Empfindlichkeit gegenüber Juckreiz oder Veränderungen und Wahrnehmungen in der Haut haben. Auch das ist ein bekanntes Phänomen; Priming im Gehirn dürfte Ihnen bekannt sein.

Wenn wir noch einmal auf die unerwünschten Ereignisse kommen, so müssen wir, wenn wir uns anschauen, was wir in der Therapie überhaupt zur Verfügung haben, Folgendes feststellen: Placebo liegt ganz unten, Etanercept liegt kurz darüber, hat also schon unheimlich wenig Signale für Nebenwirkungen. Wenn wir dann schauen, was wir sonst noch zur Verfügung haben, dann finden wir MTX und Fumaderm. Wenn Sie meine Basis von Etanercept nehmen, dann liegen wir mit Fumaderm ungefähr hier, also deutlich höher, und Ustekinumab bewegt sich in dem Bereich der Biologika. Wenn ich dann anschau, wo mein Ixekizumab liegt, so liegen wir im Vergleich zu den Therapien, die wir im Vergleich haben, deutlich näher an der Placebosicherheit. Darauf möchte ich noch einmal hinweisen. Es muss diskutiert werden: Was sind die auffälligen Dinge? Nichtsdestotrotz muss die Verhältnismäßigkeit der unerwünschten Ereignisse der vorhandenen Therapeutika gegen Ixekizumab abgeschätzt werden. Da ist noch einmal bestätigend zu sagen, dass Ixekizumab ein sehr sicheres Medikament ist. Dafür konnten wir auch über die Langzeitdaten, für die wir jetzt vor Kurzem den Database-Lock hatten, Bestätigung nachweisen.

Dementsprechend bringen wir für die Patienten, die einen hohen Leidensdruck haben, mit Ixekizumab eine Therapiealternative, die für sie in der täglichen Anwendung einen deutlichen Vorteil hat. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Professor Kretschmer. – Danke schön an alle, die sich an der Diskussion beteiligt haben; danke, dass Sie da waren. Wir werden das jetzt zu gewichten und auszuwerten haben. – Damit ist diese Anhörung geschlossen.

Schluss der Anhörung: 11.38 Uhr

2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

und

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V

Vorgang: Plaque Psoriasis

Stand: November 2016

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO G-BA

Plaque Psoriasis

[Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie geeignet sind.]

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.

Siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“

Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.

Phototherapie: NB-UV-B, Balneo-Photo, PUVA

Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen

*Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung: Balneophototherapie vom 13. März 2008; Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung, Stand: 3. Oktober 2014 des Gemeinsamen Bundesausschusses zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden der vertragsärztlichen Versorgung (Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung) in der Fassung vom 17. Januar 2006 veröffentlicht im Bundesanzeiger 2006 Nr. 48 (S. 1 523) in Kraft getreten am 1. April 2006; zuletzt geändert am 17. Juli 2014 veröffentlicht im Bundesanzeiger (BANz AT 02.10.2014 B2); in Kraft getreten am 3. Oktober 2014.
15. Balneophototherapie*

*Beschluss zu Apremilast vom 06.08.2015
Beschluss zu Secukinumab vom 27.11.2015*

Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Siehe systematische Literaturrecherche

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel	
Ixekizumab L04AC13 Taltz®	Taltz® ist angezeigt für die Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie in Frage kommen.
Systemische Therapie	
Adalimumab L04AB04 Humira®	Humira ist indiziert zur Behandlung der mittelschweren bis schweren chronischen Plaque-Psoriasis bei erwachsenen Patienten, die Kandidaten für eine systemische Therapie sind.
Etanercept L04AB01 Enbrel®	Behandlung Erwachsener mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die auf eine andere systemische Therapie wie Ciclosporin, Methotrexat oder Psoralen und UVA-Licht (PUVA) nicht angesprochen haben, oder bei denen eine Kontraindikation oder Unverträglichkeit einer solchen Therapie vorliegt. (Stand 04/2016)
Infliximab L04AB02 Remicade®	Remicade ist indiziert zur Behandlung der mittelschweren bis schweren Psoriasis vom Plaque-Typ bei erwachsenen Patienten, die auf eine andere systemische Therapie, einschließlich Ciclosporin, Methotrexat oder PUVA, nicht angesprochen haben, bei denen eine solche Therapie kontraindiziert ist oder nicht vertragen wird. (Stand 09/2015)
Ustekinumab L04AC05 Stelara®	Stelara ist für die Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis indiziert, bei denen andere systemische Therapien einschließlich Ciclosporin, Methotrexat (MTX) oder PUVA (Psoralen und Ultraviolett A) nicht angesprochen haben, kontraindiziert sind oder nicht vertragen wurden. (Stand 03/2014)
Apremilast L04AA32 Otezla®	Otezla ist indiziert zur Behandlung der mittelschweren bis schweren chronischen Plaque-Psoriasis bei erwachsenen Patienten, die auf eine andere systemische Therapie, wie Ciclosporin oder Methotrexat oder Psoralen in Kombination mit UVA-Licht (PUVA), nicht angesprochen haben oder bei denen eine solche Therapie kontraindiziert ist oder die diese nicht vertragen haben. (Stand 01/2016)
Secukinumab L04AC10 Cosentyx® (GB)	Cosentyx ist angezeigt für die Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie in Frage kommen. (Stand 04/2016)
Ciclosporin L04AD01	Behandlung von schwerer Psoriasis bei Patienten, bei denen eine herkömmliche Therapie nicht geeignet oder nicht wirksam ist. (Stand 01/2014)

Ciclosporin Pro 100 mg/ml Lösung	
Dimethylfumarat, Ethylhydrogenfumarat D05BX51 FUMADERM® initial FUMADERM®	FUMADERM initial: Zur verträglichkeitsverbessernden Einleitung der FUMADERM-Therapie. FUMADERM: Zur Behandlung von mittelschweren bis schweren Formen der Psoriasis vulgaris, sofern eine alleinige äußerliche Therapie nicht ausreichend ist. Eine vorhergehende Verträglichkeitsanpassung mit FUMADERM initial ist erforderlich. (Stand 01/2016)
Methotrexat M01CX01 Lantarel® Tabletten	Schwere Formen der Psoriasis vulgaris, insbesondere vom Plaque-Typ, und der Psoriasis arthropathica, die mit einer konventionellen Therapie nicht ausreichend behandelbar sind. (Stand 01/2014)
Acitretin D05BB02 Neotigason®	Zur symptomatischen Behandlung von schwersten, einer konventionellen Therapie nicht zugänglichen Verhornungsstörungen des Hautorgans wie: - Psoriasis vulgaris, vor allem erythrodermatische und pustulöse Formen
Kortikosteroide, z.B. Prednisolon H02AB06 Prednisolon- ratiopharm® Tabletten	[...] Dermatologie: Erkrankungen der Haut und Schleimhäute, die aufgrund ihres Schweregrades und/oder Ausdehnung bzw. Systembeteiligung nicht oder nicht ausreichend mit topischen Glucocorticoiden behandelt werden können. Dazu gehören: [...] - Erythemat-squamöse Dermatosen: z. B. Psoriasis pustulosa, Pityriasis rubra pilaris, Parapsoriasis-Gruppe (DS: c –a) [...] (Stand: 08/2010)

Quellen: AMIS-Datenbank, Fachinformationen, Lauer-Taxe® (Stand: 10. Oktober 2016)

Abteilung Fachberatung Medizin

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V

Inhalt

Systematische Recherche:	270
Indikation:	271
IQWiG Berichte/ G-BA Beschlüsse.....	273
Cochrane Reviews	277
Systematische Reviews.....	279
Leitlinien	304
Ergänzende Dokumente anderer Organisationen zu möglichen Komparatoren.....	329
Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie:	332
Literatur:	333
Anhang	336

Systematische Recherche:

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen, HTA-Berichten und Evidenz-basierten systematischen Leitlinien zur Indikation „Plaque Psoriasis“ durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt und die Recherche am 11.07.2016 abgeschlossen. Die Suche erfolgte in folgenden Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews, Database of Abstracts of Reviews of Effects, Health Technology Assessment Database), PubMed (inkl. MEDLINE), AWMF, Clinical Evidence, CADTH, DAHTA, G-BA, GIN, IQWiG, NGC, NICE, SIGN, TRIP und WHO. Ergänzend erfolgte eine freie Internetsuche nach aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien. Bei der Recherche wurde keine Sprachrestriktion vorgenommen.

Die detaillierte Darstellung der Suchstrategie ist am Ende der Synopse aufgeführt. Die Recherche ergab 858 Quellen, die anschließend in einem zweistufigen Screeningverfahren nach Themenrelevanz und methodischer Qualität gesichtet wurden. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Quellen vorgenommen. Insgesamt ergab dies 29 Quellen, die in die synoptische Evidenz-Übersicht aufgenommen wurden.

Indikation:

Zur Behandlung von Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie geeignet sind.

Abkürzungen

AAD	American Academy of Dermatology
ADA	Antidrug antibodies
AE	Adverse event
AGREE	Appraisal of Guidelines Research and Evaluation
AHRQ	Agency for Healthcare Research and Quality
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
BAD	British Association of Dermatologists
BADBIR	British Association of Dermatologists Biologic Interventions Register
BB	broadband (Breitband)
b.i.d.	Twice daily
b.i.w.	Twice weekly
BSA	Body surface area
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CDA	Canadian Dermatology Association
CI	Konfidenzintervall
Col	Conflict of interest
CrI	Credible interval
CSA	Ciclosporin
DAHTA	Deutsche Agentur für Health Technology Assessment
DLQI	Dermatology Life Quality Index
EADV	European Association for Dermatology and Venereology
EDF	European Dermatology Forum
EOW	Every other week
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendation
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation
HRQoL	Health-related quality of life
IPC	International Psoriasis Council
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
k. A.	keine Angabe
LoE	Level of Evidence
MTC	mixed treatment comparisons
MTX	Methotrexate
NB	Narrowband (Schmalband)
NGC	National Guideline Clearinghouse
NHS CRD	National Health Services Center for Reviews and Dissemination
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
PASI	Psoriasis Area and Severity Index
PGA	physician's global assessment
PUVA	Psoralen plus UV-A (auch Photochemotherapie)
q.d.	Once daily
q.w.	Once weekly
SAE	Severe adverse event
SF-36	Short-Form General Health Survey
SGB	Sozialgesetzbuch
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
SOE	Strength of evidence
TNF	Tumornekrosefaktor
TRIP	Turn Research into Practice Database
URTI	upper respiratory tract infection

UV	ultraviolet
vs.	versus
WHO	World Health Organization

IQWiG Berichte/ G-BA Beschlüsse

<p>G-BA, 2008 [9,13, #30].</p> <p>Zusammenfassende Dokumentation zum Beratungsverfahren des Unterausschusses „Ärztliche Behandlung des Gemeinsamen Bundesausschusses.“</p> <p>G-BA, 2010 [12].</p> <p>Asynchrone Photosoletherapie im Vollbad.</p> <p><i>Siehe auch IQWiG, 2006 [14].</i></p> <p><i>Abschlussbericht: Balneophototherapie (IQWiG-Berichte. Jahr: 2006 Nr. 14)</i></p>	<p>Unter Balneophototherapie versteht man in Deutschland die Kombination aus einem Bad in verschiedenen Medien und einer UV-Lichttherapie. Es gibt grundsätzlich zwei Typen von Balneophototherapie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • asynchrone Balneophototherapie: zuerst Bad, anschließend Bestrahlung und • synchrone Balneophototherapie: Bestrahlung während des Bades. <p>Die asynchrone Balneophototherapie wiederum kommt in zwei Formen vor:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Bade-PUVA</u>: Das Bad enthält einen Psoralenzusatz (8-Methoxypsoralen, kurz: 8-MOP oder Trioxsalen [Trimethylpsoralen, kurz: TMP] in alkoholischer Lösung), die anschließende Bestrahlung erfolgt mit UVA-Licht. • <u>asynchrone Photosoletherapie</u>: Das Bad ist mit Sole (10 %ig bei atopischer Dermatitis bis zu 25 %ig bei Psoriasis vulgaris) angereichert, die anschließende Bestrahlung erfolgt in der Regel mit UVB (Ultraviolettstrahlung-B)-Licht. Bei der asynchronen Balneophototherapie wird bei Verwendung 25 %iger Solelösung aus technischen Gründen erst Leitungswasser in die Wanne eingelassen, eine Folie auf das Wasser gelegt und danach die 25 %ige Sole aufgegossen, in der der Patient dann badet. <p>Die synchrone Balneophototherapie spielt in der Praxis nur in Form der „TOMESA-Therapie“ eine Rolle in der Versorgung. Bei der TOMESA-Therapie werden die Patienten während des Bades in Totes-See-Salzwasser mit UV-Licht bestrahlt. Totes-See-Salzwasser enthält im Gegensatz zu einer üblichen Salzlösung einen hohen Anteil an Magnesium- und Kalziumionen.</p> <p>Fazit: Psoriasis vulgaris</p> <p><u>Bade-PUVA</u></p> <p>Das IQWiG kam zu folgendem Fazit: „Die asynchrone Bade-PUVA hat einen Zusatznutzen gegenüber der trockenen UVB-Therapie beziehungsweise Leitungswasser plus UVB im Hinblick auf die Besserung des Hautbeschwerdebildes und eine Reduktion der unerwünschten Wirkungen/Folgeschäden. Diese Aussage gilt nur für eine Mischung der zur Anwendung kommenden UVB-Spektren bei den Vergleichsinterventionen. (...). Für die Bade-PUVA gibt es Hinweise auf einen Zusatznutzen gegenüber der asynchronen Photosoletherapie (Sole + UVB) im Hinblick auf die Besserung des Hautbeschwerdebildes und eine Reduktion der unerwünschten Wirkungen/Folgeschäden. Diese Aussage gilt nur für eine Mischung der zur Anwendung kommenden UVB-Spektren bei der Vergleichsintervention (...). Für die Bade-PUVA besteht gegenüber der oralen PUVA ein geringeres Schadenspotenzial bezogen auf akute Nebenwirkungen (Übelkeit und Erbrechen). Es finden sich schwache Hinweise auf ein vermindertes Schadenspotenzial bezogen auf langfristige Folgeschäden (Plattenepithelkarzinome der Haut). Der</p>
---	--

Behandlungsaufwand ist prozedural bedingt geringer. Ein gleichwertiger Nutzen der asynchronen Bade-PUVA im Hinblick auf die Besserung des Hautbeschwerdebildes ist allerdings weder belegt noch ausgeschlossen.“

➔ Die Themengruppe Balneophototherapie des G-BA schloss sich dem Fazit des IQWiG zur Bade-PUVA-Therapie bei Psoriasis vulgaris an. Der Nutzen wurde auf der Basis des IQWiG-Berichtes als belegt angesehen.

Asynchrone Photo-Sole-Therapie:

Das IQWiG kam zu folgendem Fazit: „Die asynchrone Photosoletherapie (Sole plus UVB) hat einen Zusatznutzen gegenüber der trockenen UVB-Therapie (und auch Leitungswasser plus UVB) bezogen auf die Besserung des Hautbeschwerdebildes.“

➔ Die Themengruppe schloss sich dem Fazit des IQWiG zur asynchronen Photosole-Therapie bei Psoriasis vulgaris an. Der Nutzen wurde auf der Basis des IQWiG-Berichts als belegt angesehen.

Synchrone Balneophototherapie (TOMESA-Verfahren):

Das IQWiG kam zu folgendem Fazit: „Für die synchrone Balneophototherapie (TOMESA-Verfahren) zeigt sich bei der Indikation Psoriasis vulgaris ein Zusatznutzen gegenüber der trockenen UVB-Therapie im Hinblick auf die Reduktion des Hautbeschwerdebildes und eingeschränkt auch für das Therapieziel krankheitsbezogene Lebensqualität.“

➔ Die Themengruppe schloss sich dem Fazit des IQWiG zur synchronen Balneophototherapie bei Psoriasis vulgaris an. Der Nutzen wurde auf der Basis des IQWiG-Berichtes als belegt angesehen.

In dem Abschlussbericht des G-BA (2010) [9] erfolgte eine Anpassung des Beschlusses:

„Für die Indikationen der mittelschweren und schweren Psoriasis vulgaris kann die Balneophototherapie auf Basis der vorliegenden Richtlinie zukünftig als asynchrone Photosoletherapie sowohl in Form eines Folienbades als auch eines Vollbades im Rahmen der vertragsärztlichen Versorgung erbracht werden. Die bereits in der Richtlinie beschriebenen anderen Behandlungsformen bleiben von diesem Beschluss unberührt.“

Der Zusammenfassende Bericht des Arbeitsausschusses "Ärztliche Behandlung" des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen über die Beratungen des Jahres 1999 zur Bewertung der Balneophototherapie gemäß §135 Abs.1 SGB V wurde aufgrund des Umfangs der vorliegenden Evidenzsynopse hier nicht explizit dargestellt.

Der Abschlussbericht befasste sich mit der ambulanten Balneophototherapie in Form der Nicht-synchronen Photosoletherapie bzw. der Bade-PUVA bei schwerer Psoriasis [2].

<p>G-BA, 2015 [10].</p> <p>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</p> <p><u>Hinweis:</u> Basierend auf der Nutzenbewertung des IQWiG, 2015 [12]</p>	<p>Fazit: Psoriasis</p> <p>„Otezla ist indiziert zur Behandlung der mittelschweren bis schweren chronischen Plaque-Psoriasis bei erwachsenen Patienten, die auf eine andere systemische Therapie, wie Ciclosporin oder Methotrexat oder Psoralen in Kombination mit UVA-Licht (PUVA), nicht angesprochen haben oder bei denen eine solche Therapie kontraindiziert ist oder die diese nicht vertragen haben.“</p> <p>Plaque-Psoriasis Zweckmäßige Vergleichstherapie: „Die zweckmäßige Vergleichstherapie für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer chronischen Plaque-Psoriasis, die auf eine andere systemische Therapie, wie Ciclosporin oder Methotrexat oder Psoralen in Kombination mit UVA-Licht (PUVA), nicht angesprochen haben oder bei denen eine solche Therapie kontraindiziert ist oder die diese nicht vertragen haben, ist:</p> <p>- Adalimumab oder Infliximab oder Ustekinumab“</p> <p>➔ Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</p>
<p>G-BA, 2015 [11].</p> <p>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</p> <p><u>Hinweis:</u></p>	<p>Zugelassenes Anwendungsgebiet: Secukinumab (Cosentyx®) ist angezeigt für die Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie in Frage kommen.</p> <p>a) <i>Patientenpopulation A:</i> Behandlung von erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische und/oder Phototherapie geeignet sind.</p> <p><u>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</u> eine patientenindividuell optimierte Standardtherapie unter Berücksichtigung von:</p> <p>- Fumarsäureestern oder Ciclosporin oder Methotrexat oder Phototherapie (Balneophototherapie, orale PUVA, NB₁-UV-B)</p> <p>Der jeweilige Zulassungsstatus der Arzneimittel ist zu berücksichtigen.</p> <p>➔ Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Methotrexat: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</p> <p>b) <i>Patientenpopulation B:</i> Behandlung von erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die auf andere systemische Therapien einschließlich Ciclosporin, Methotrexat oder PUVA (Psoralen und Ultraviolett A-Licht) nur unzureichend angesprochen haben, oder bei denen eine Kontraindikation oder Unverträglichkeit gegenüber solchen Therapien vorliegt.</p>

<p>Basierend auf der Nutzenbewertung des IQWiG, 2015 [15].</p>	<p><u>Zweckmäßige Vergleichstherapie</u>: Adalimumab oder Infliximab oder Ustekinumab → Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Ustekinumab:</p> <ul style="list-style-type: none">• <u>Patienten mit einer Biologika-Vorbehandlung</u>: Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen.• <u>Patienten ohne eine Biologika-Vorbehandlung</u>: Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen.
--	---

Cochrane Reviews

<p>Atwan A et al., 2015 [4].</p> <p>Oral fumaric acid esters for psoriasis.</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>To assess the effects and safety of oral fumaric acid esters for psoriasis.</p>
	<p>2. Methodik</p> <p>Population: We included individuals of either sex and any age and ethnicity, with a clinical diagnosis of psoriasis made by a medical practitioner. <u>We included all subtypes of psoriasis.</u></p> <p>Intervention/Komparator:</p> <ul style="list-style-type: none"> - oral fumaric acid esters versus oral placebo; - oral fumaric acid esters versus active treatment; - oral fumaric acid esters in combination with another active treatment versus placebo; or - oral fumaric acid esters in combination with another active treatment versus active treatment. <p>Endpunkt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Primary outcomes:</u> PASI score; proportion of participants who discontinued treatment due to adverse effects that are common but sufficiently serious that the drug has had to be stopped, such as severe diarrhoea, infections, or cutaneous malignancy. • <u>Secondary outcomes:</u> Quality of life; proportion of participants attaining PASI 50, 75, and 90; proportion of participants experiencing any adverse effects of treatment, i.e., all nuisance side-effects that are common, but do not mean that the drug is stopped; proportion of participants experiencing serious adverse effects of treatment, defined as resulting in death, hospital admission, or increased duration of hospital stay <p>Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): up to 7 May 2015</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 6 studies (2 full reports, 2 abstracts, 1 brief communication, and 1 letter), with a total of 544 participants</p> <p>Qualitätsbewertung der Studien: The Cochrane Collaboration's 'Risk of bias' tool. I² for heterogeneity</p>
	<p>3. Ergebnisdarstellung</p> <p><u>Qualität der Studien:</u></p>

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Altmeyer 1994	?	?	-	-	?	?	+
Fallah Arani 2011	+	+	-	-	+	+	-
Langner 2004	?	?	?	?	?	-	?
Mrowietz 2006	?	?	?	?	?	?	?
Nugteren-Huying 1990	?	?	?	?	?	?	?
Peeters 1992	?	?	?	+	+	?	?

→ Hinweis: Two studies included only participants with chronic plaque psoriasis (Fallah Arani 2011; Mrowietz 2006); two included chronic plaque, guttate, pustular, and erythrodermic types (Altmeyer 1994; Langner 2004)

Five studies compared FAE with placebo, and one study (Fallah Arani 2011) compared FAE with methotrexate. All studies reported data at 12 to 16 weeks, and we identified no longer-term studies.

FAE vs. MTX:

- PASI score at follow-up showed superiority of MTX (mean Difference (MD): 3.80, 95% CI 0.68 to 6.92; 51 participants; very low-quality evidence), but the difference was not significant after adjustment for baseline disease severity.
- The difference between groups for the proportion of participants who discontinued treatment due to adverse effects was uncertain because of imprecision (RR: 0.19, 95% CI 0.02 to 1.53; 1 study, 51 participants; very low-quality evidence).
- Overall, the number of participants experiencing common nuisance adverse effects was not significantly different between the 2 groups,

	<p>with 89% of the FAE group affected compared with 100% of the MTX group (RR 0.89, 95% CI 0.77 to 1.03; 54 participants; very low-quality evidence).</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Flushing</u> was more frequent in those on FAE, with 13 out of 27 participants affected compared with 2 out of 27 given MTX. • There was no significant difference in the number of participants who attained <u>PASI 50, 75, and 90</u> in the 2 groups (very low-quality evidence) whereas this study did not measure the effect of treatments on QoL.
	<p>4. Fazit der Autoren: <i>Evidence suggests that FAE are [...] similar in efficacy to MTX for psoriasis; however, the evidence provided in this review was limited, and it must be noted that four out of six included studies were abstracts or brief reports, restricting study reporting. FAE are associated with nuisance adverse effects, including flushing and gastrointestinal disturbance, but short-term studies reported no serious adverse effects.</i></p> <p>5. Hinweise durch FB Med:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Lediglich 2 Studien mit Plaque P. Patienten, nur eine Studie die gegen einen aktiven Komparator (hier MTX) verglichen hat.

Systematische Reviews

<p>Nast A et al., 2015 [20]. Efficacy and Safety of Systemic Long-Term Treatments for Moderate-to-Severe Psoriasis: A Systematic Review and Meta-Analysis.</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>The aim of this systematic review is to provide a comprehensive overview about evidence on the efficacy and/or safety of systemic treatments for moderate-to-severe psoriasis in long-term therapy in adult patients based on randomized controlled trials (RCTs)</p> <hr/> <p>2. Methodik</p> <p>Population: adults suffering from moderate-to-severe plaque-type Psoriasis</p> <p>Intervention: following treatments in commonly used dosages: acitretin, adalimumab, apremilast, CSA, etanercept, fumaric acid ester, infliximab, MTX, secukinumab, or ustekinumab</p> <p>Komparator: placebo, versus another included active treatment, or versus a combination of two included treatments</p> <p>Endpunkt: PASI 75, 90, at 24-28 weeks of treatment, Physician Global Assessment (PGA), Dermatology Life Quality Index (DLQI), safety (treatment duration of at least 24 weeks)</p> <p>Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): from inception to 5 January 2015 (Medline, Medline in Process, and Embase using OvidSP platform, the Cochrane Library was searched via its online search platform)</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 25 RCTs in</p>
---	---

	<p>Meta-Analyse (n=11,279) GRADE-Methodik verwendet Diese Datenbasis wurde zur Erstellung der LL (European Dermatology Forum (EDF), 2015 [7]) herangezogen. Zusätzlich wurde noch Secukinumab in dieser Quelle berücksichtigt</p>
	<p>3. Ergebnisdarstellung</p> <p>PASI 75. (siehe Anhang, Fig 2) All biologics and apremilast showed superior efficacy compared with placebo with respect to their PASI 75 response</p> <p>pooled risk ratio (RR) vs. placebo for</p> <ul style="list-style-type: none"> • infliximab: 13.07 (95% CI): 8.60, 19.87, I²=0%) • secukinumab: 11.97 (95% CI: 8.83, 16.23, I²=0%) • ustekinumab: 11.39 (95% CI: 8.94, 14.51, I²=0%), • adalimumab: 8.92 (95% CI: 6.33, 12.57, I²=8%), • etanercept: 8.39 (95% CI: 6.74, 10.45, I²=0%) • apremilast: 5.83 (95% CI: 2.58, 13.17) with low quality of evidence. <p>PASI 90:</p> <p>comparison with placebo at weeks 24–28:</p> <ul style="list-style-type: none"> • secukinumab (RR 40.15 (95% CI: 20.97, 76.89), I²=0%) • ustekinumab (RR 31.63 (95% CI: 19.43, 51.51), I²=0%) • infliximab (RR 31.00 (95% CI: 13.45, 71.46), I²=0%) • adalimumab (RR 23.17 (95% CI: 12.51, 42.91), I² = 0%) • etanercept (RR 19.14 (95%CI: 11.59, 31.60), I²=0%) • apremilast (RR 13.00 (95% CI: 1.74, 97.25)) with low quality of evidence. <p>PGA:</p> <p>PGA (Physician Global Assessment) ‘clear/almost clear’, the biologics and apremilast are superior to placebo.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Infliximab: 13.13 (95% CI: 8.45, 20.38, I²= 0), • Ustekinumab: 9.91 (95% CI: 7.76, 12.66, I²=0), • Secukinumab: 9.84 (95% CI: 7.25, 13.36, I²= 0%), • Adalimumab: 8.06 (95% CI: 5.89, 11.04, I²=0), • Etanercept: 7.16 (95% CI: 5.35, 9.57, I²=0), • Apremilast: 5.00 (95% CI: 2.19, 11.41) <p>All results have been assigned a low quality of evidence.</p> <p>DLQI:</p> <p><i>Absolute reduction in mean DLQI with a mean difference (MD) in absolute reduction in mean DLQI:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • infliximab is statistically significantly superior to placebo in long-term treatment (high quality): 9.80 (95% CI: 8.19, 11.41),

- adalimumab 80 mg every other week (MD 5.70 (95% CI: 3.13, 8.27), moderate quality)
- adalimumab with a loading dose of 80 mg and following 40 mg every other week (MD 4.20 (95% CI: 1.54, 6.86), low quality)
- adalimumab 40 mg every other week (MD 3.30 (95% CI: 0.56, 6.04), low quality)

Percentage reduction in mean DLQI.

- Etanercept 50 mg twice weekly (b.i.w.) superior vs placebo in longterm treatment with an MD 57.00 (95% CI: 38.52, 75.48, high quality)

Safety:

Patients with at least one AE. No differences were found between adalimumab and placebo and between infliximab and placebo

Patients with at least one SAE. Compared with placebo, no differences in the risks of SAE were shown for adalimumab, etanercept 50 mg once weekly (q.w.) and infliximab

Withdrawal due to AE. In comparison with placebo, no statistically significant differences in withdrawal due to AE for adalimumab, and infliximab

Head to Head comparisons:

Acitretin 0.4 mg kg⁻¹ once daily (q.d.) versus etanercept 25 mg b.i.w.: no statistically significant differences were found between acitretin and etanercept with respect to PASI 75 and the number of patients with at least one AE

Acitretin 0.4 mg kg⁻¹ 1 q.d. versus combination of acitretin 0.4 mg kg⁻¹ q.d. and etanercept 25 mg q.w.: No differences were found between acitretin monotherapy and acitretin in combination with etanercept with respect to PASI 75 and in the number of patients with at least one AE

Etanercept 25 mg b.i.w. versus combination of acitretin 0.4 mg kg⁻¹ q.d. and etanercept 25 mg q.w.: There are no differences in PASI 75 response between etanercept combined with acitretin and etanercept monotherapy after long-term treatment period. With respect to the number of patients with at least one AE, it is uncertain whether there is any difference (RR 0.28 (95% CI: 0.01, 6.38). The quality of evidence is very low for both outcomes

Etanercept 50 mg b.i.w. for 12 weeks followed by 50 mg kg⁻¹ q.w. versus combination of etanercept 50 mg b.i.w./q.w. and MTX 7.5–15 mg q.w.: statistically significant differences with a small effect were observed in favor of the combination etanercept/MTX based on PASI 75 (RR 0.78 (95% CI: 0.69, 0.88), low quality), PASI 90 (RR 0.64 (95% CI: 0.51, 0.78), moderate quality), and PGA 'clear/almost clear' (RR 0.76 (95% CI: 0.66, 0.88), low quality). In contrast, a slightly increased risk for the occurrence

of at least one AE was seen with the combination (RR 0.80 (95% CI: 0.70, 0.91), moderate quality), no statistically significant difference was found for the number of patients with at least one SAE

Etanercept 50 mg b.i.w. versus infliximab 5mg kg⁻¹: After long-term treatment, etanercept was inferior to infliximab based on PASI 75 (RR 0.48 (95% CI: 0.26, 0.89), moderate quality)

Etanercept 50 mg b.i.w./q.w. versus secukinumab 150–300 mg monthly:

- small statistically significant differences in favor of secukinumab 150 mg based on PASI 75 (RR 0.80 (95% CI: 0.72, 0.89), moderate quality), PASI 90 (RR 0.67 (95% CI: 0.57, 0.79), high quality), and PGA 'clear/almost clear' (RR 0.74 (95% CI: 0.64, 0.86), moderate quality)
- Secukinumab 300 mg is superior to etanercept based on PASI 75 (RR 0.72 (95% CI: 0.65, 0.79), moderate quality), PASI 90 (RR 0.54 (95% CI: 0.46, 0.63), high quality), and PGA 'clear/almost clear' (RR 0.61 (95% CI: 0.53, 0.69), high quality) (Langley et al., 2014).

MTX 15–20 mg q.w. versus infliximab 5mg kg⁻¹:

- MTX is inferior to infliximab in long-term treatment based on PASI 75 (RR 0.40 (95% CI: 0.33, 0.49)), PASI 90 (RR 0.29 (95% CI: 0.21, 0.41)), and PGA 'clear/almost clear' (RR 0.38 (95% CI: 0.31, 0.48), moderate quality for all outcomes)
- With respect to quality of life, MTX and infliximab showed a percentage reduction in DLQI of 62% and 84%, respectively.

4. Anmerkungen/Fazit der Autoren

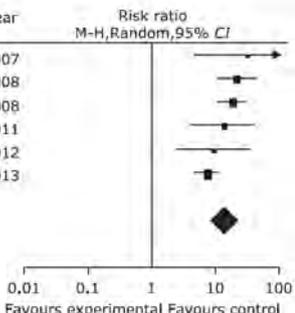
From the available evidence, infliximab, secukinumab, and ustekinumab are the most efficacious long-term treatments. Data on conventionals are insufficient.

Based on low quality of evidence, all biologics and apremilast have been shown to be clinically effective in long-term therapy compared with placebo. Patient relevant outcomes support this finding with high to low quality of evidence. With respect to the addressed safety outcomes, none of the results showed a statistically significant difference for adalimumab, etanercept, or infliximab compared with placebo. However, a trend of a less favorable safety profile of infliximab over placebo can be assumed from these data.

For secukinumab, ustekinumab, and apremilast, no data for the selected safety outcomes were available.

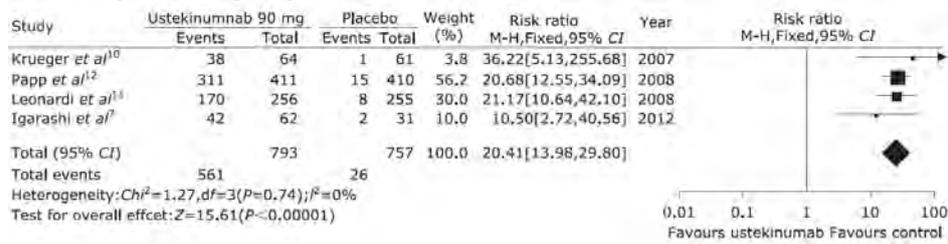
Head-to-head trials allow a much better direct comparison of efficacy and safety. However, the number of direct longterm comparisons is limited. With respect to efficacy, based on PASI 75, superiority of secukinumab over etanercept, of infliximab over MTX (dosages of 15–20 mg), and of infliximab over etanercept was shown in head-to-head trials of at least 24

	<p>weeks (moderate quality of evidence).</p> <p>In head-to-head comparisons, the combination of etanercept plus methotrexate has been found to be superior to etanercept monotherapy with a low to moderate quality of evidence. This effect was accompanied by a slight increase in AEs. Acitretin as a combination partner to etanercept low dose was shown to have some dose sparing potential compared with monotherapy with high-dose etanercept.</p> <p>5. Anmerkung FB Med:</p> <p>Großteil der Studien stoppten Placeboarm nach Induktionsphase (16 Wochen). 3 Studien lieferten Daten zu Patienten unter Placebo bis zu Woche 24, die dann als Vergleich für alle aktiven Substanzen herangezogen wurden (Imputation der Placebodatens in Großteil der Studien durch Ersetzen der „fehlenden“ Werte durch das mittlere Ansprechen in den Placeboarmen der 3 relevanten Studien). Das Verzerrungspotential ist dadurch groß, da keine echte Randomisierung gegeben ist.</p>
<p>Busard C et al., 2014 [6]. Combined Use of Systemic Agents for Psoriasis A Systematic Review</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>To summarize and critically appraise the evidence on efficacy and safety of combination therapy with systemic agents in plaque-type psoriasis.</p> <hr/> <p>2. Methodik</p> <p>Population: patients with psoriasis Intervention: combination therapy with systemic agents Komparator: systemic monotherapy or another systemic combination therapy Endpunkte: PASI 75, PASI 90, PGA, AEs, SAEs, DLQI Suchzeitraum: bis 03/2013 in MEDLINE, PubMed, EMBASE, Cochrane Library und Trial Register Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 17 (n=1071)</p> <p>Qualitätsbewertung der Studien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • The risk of bias in the individual studies was assessed in duplicate using the Cochrane Risk of Bias tool. • The quality of evidence for each outcome (body of evidence) was assessed according to the GRADE approach. • Assessment of the risk of bias of the individual studies resulted in low risk for 3 trials, intermediate risk for 5 trials high risk for 9 trials. <hr/> <p>3. Ergebnisdarstellung</p> <p>Etanercept plus methotrexate was the only combination therapy investigated with an adequate sample size (n = 478). In the short term, this combination had superior efficacy with a moderate quality of evidence compared with etanercept monotherapy (Psoriasis Area and Severity Index, 75; relative risk, 1.28; 95%CI, 1.14-1.45). Although this finding coincided with an increase in adverse events (relative risk, 1.25; 95%CI, 1.10-1.42), the overall safety profile remained acceptable.</p>

	<p>4. Anmerkungen/Fazit der Autoren</p> <p>This systematic review provides a comprehensive overview on the validity of different systemic combination therapies. For most combinations, insufficient evidence is available. Initial results indicate that combined therapy with etanercept plus methotrexate may be beneficial in patients that are therapy resistant under intensive follow-up. Dose reductions should be taken into account to minimize adverse effects.</p>																																																																																												
<p>Liu Y et al., 2014 [18]. Therapeutic Effect and Safety of Ustekinumab for Plaque Psoriasis: A Meta-analysis</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>To evaluate the efficacy and safety of ustekinumab in the therapy of plaque psoriasis.</p> <hr/> <p>2. Methodik</p> <p>Population: patients with plaque psoriasis Intervention: ustekinumab Komparator: placebo Primärer Endpunkt: PASI 75 response rate at the week 12; sekundärer Endpunkt: adverse events Suchzeitraum: bis 11/2013 in Cochrane Central Register of controlled trials, MEDLINE, PubMed Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 6 studies (ustekinumab: n= 1012 patients; placebo: n=985 patients) Qualitätsbewertung der Studien: The methodological quality of the trails was assessed by the Jadad scale and high quality studies (Jadad score 5) were included in this study. Publication Bias: From the funnel plot, we found that there was no publication bias in the 6 randomized control trials</p> <hr/> <p>3. Ergebnisdarstellung</p> <p><i>Ustekinumab 45 mg vs. placebo (6 studies):</i></p> <ul style="list-style-type: none"> ustekinumab 45 mg group could get better therapeutic effect compared with the placebo group (P<0.00001) The RR was 13.76 and 95% CI [8.37, 22.60] <p><i>Forest plot of therapeutic effect comparing ustekinumab 45 mg group with the placebo group at 12th week</i></p> <table border="1" data-bbox="432 1563 1085 1877"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Study</th> <th colspan="2">Ustekinumab 45 mg</th> <th colspan="2">Placebo</th> <th rowspan="2">Weight (%)</th> <th rowspan="2">Risk ratio M-H,Random,95% CI</th> <th rowspan="2">Year</th> </tr> <tr> <th>Events</th> <th>Total</th> <th>Events</th> <th>Total</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Krueger et al¹⁰</td> <td>33</td> <td>64</td> <td>1</td> <td>61</td> <td>5.4</td> <td>31.45[4.44,222.91]</td> <td>2007</td> </tr> <tr> <td>Leonardi et al¹¹</td> <td>171</td> <td>255</td> <td>8</td> <td>255</td> <td>20.6</td> <td>31.38[10.75,42.50]</td> <td>2008</td> </tr> <tr> <td>Papp et al¹²</td> <td>273</td> <td>409</td> <td>15</td> <td>410</td> <td>25.2</td> <td>18.24[11.05,30.12]</td> <td>2008</td> </tr> <tr> <td>Tsai et al¹³</td> <td>41</td> <td>61</td> <td>3</td> <td>60</td> <td>12.5</td> <td>13.44[4.40,41.07]</td> <td>2011</td> </tr> <tr> <td>Igarashi et al⁷</td> <td>38</td> <td>64</td> <td>2</td> <td>31</td> <td>9.6</td> <td>9.20[2.37,35.70]</td> <td>2012</td> </tr> <tr> <td>Zhu et al¹⁴</td> <td>132</td> <td>160</td> <td>18</td> <td>162</td> <td>26.8</td> <td>7.42[4.78,11.54]</td> <td>2013</td> </tr> <tr> <td>Total (95% CI)</td> <td></td> <td>1013</td> <td></td> <td>979</td> <td>100.0</td> <td>13.76[8.37,22.60]</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Total events</td> <td>688</td> <td></td> <td>47</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td colspan="8">Heterogeneity: Tau²=0.19; Chi²=11.62, df=5 (P=0.04); I²=57%</td> </tr> <tr> <td colspan="8">Test for overall effect: Z=10.35 (P<0.00001)</td> </tr> </tbody> </table>  <p><i>Ustekinumab 90 mg vs. placebo (4 studies):</i></p> <ul style="list-style-type: none"> ustekinumab 90 mg group could get obviously better therapeutic effect compared with the placebo group (P<0.00001) 	Study	Ustekinumab 45 mg		Placebo		Weight (%)	Risk ratio M-H,Random,95% CI	Year	Events	Total	Events	Total	Krueger et al ¹⁰	33	64	1	61	5.4	31.45[4.44,222.91]	2007	Leonardi et al ¹¹	171	255	8	255	20.6	31.38[10.75,42.50]	2008	Papp et al ¹²	273	409	15	410	25.2	18.24[11.05,30.12]	2008	Tsai et al ¹³	41	61	3	60	12.5	13.44[4.40,41.07]	2011	Igarashi et al ⁷	38	64	2	31	9.6	9.20[2.37,35.70]	2012	Zhu et al ¹⁴	132	160	18	162	26.8	7.42[4.78,11.54]	2013	Total (95% CI)		1013		979	100.0	13.76[8.37,22.60]		Total events	688		47					Heterogeneity: Tau ² =0.19; Chi ² =11.62, df=5 (P=0.04); I ² =57%								Test for overall effect: Z=10.35 (P<0.00001)							
Study	Ustekinumab 45 mg		Placebo		Weight (%)	Risk ratio M-H,Random,95% CI				Year																																																																																			
	Events	Total	Events	Total																																																																																									
Krueger et al ¹⁰	33	64	1	61	5.4	31.45[4.44,222.91]	2007																																																																																						
Leonardi et al ¹¹	171	255	8	255	20.6	31.38[10.75,42.50]	2008																																																																																						
Papp et al ¹²	273	409	15	410	25.2	18.24[11.05,30.12]	2008																																																																																						
Tsai et al ¹³	41	61	3	60	12.5	13.44[4.40,41.07]	2011																																																																																						
Igarashi et al ⁷	38	64	2	31	9.6	9.20[2.37,35.70]	2012																																																																																						
Zhu et al ¹⁴	132	160	18	162	26.8	7.42[4.78,11.54]	2013																																																																																						
Total (95% CI)		1013		979	100.0	13.76[8.37,22.60]																																																																																							
Total events	688		47																																																																																										
Heterogeneity: Tau ² =0.19; Chi ² =11.62, df=5 (P=0.04); I ² =57%																																																																																													
Test for overall effect: Z=10.35 (P<0.00001)																																																																																													

- The RR was 20.41 and 95% CI [13.98, 29.80]

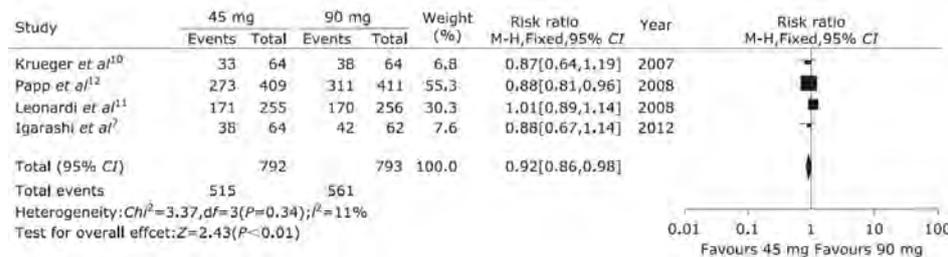
Forest plot of therapeutic effect comparing ustekinumab 90 mg group with the placebo group at 12th week



Ustekinumab 45 mg vs. ustekinumab 90 mg (4 studies):

- ustekinumab 90 mg group could get better therapeutic effect compared with ustekinumab 45 mg group ($P=0.01$)
- The RR was 0.92 and 95% CI [0.86, 0.98]

Forest plot of therapeutic effect comparing ustekinumab 45 mg group with 90 mg group at 12th week



Adverse events:

- The serious adverse effects included serious infection, cardiovascular events, and malignant tumors.
- There were no statistically significant differences of these adverse effects among three groups (all $P>0.05$)
- except that infection rate in ustekinumab 45 mg group was higher than the placebo group ($P=0.02$).

4. Anmerkungen/Fazit der Autoren

Ustekinumab is an effective and safe therapeutic method for plaque psoriasis. However, further longer time analysis of safety is needed.

Meng Y et al., 2014 [19].

Systematic review and meta-analysis of ustekinumab

1. Fragestellung

To systematically evaluate the efficacy and safety of ustekinumab versus placebo for psoriasis.

2. Methodik

Population: patients with moderate to severe psoriasis

Intervention: ustekinumab

Komparator: placebo

<p>for moderate to severe psoriasis</p>	<p>Endpunkte: PASI 50, PASI 75, PASI 90, DLQI, adverse events Suchzeitraum: 1990-08/2013 in Cochrane Library, PubMed, EMBASE, Chinese Bio-Medical Literature Database, China National Knowledge Infrastructure, WANFANF, Chinese Social Sciences Citation Index Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 9 RCTs (n=11381)</p> <p>Qualitätsbewertung der Studien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • risk of bias tool recommended by the Cochrane Collaboration • GRADE
	<p>3. Ergebnisdarstellung</p> <p>PASI 50 (3 Studien):</p> <ul style="list-style-type: none"> • PASI 50 was higher for both ustekinumab doses (45 and 90 mg) than for the placebo (RR = 7.59, 95% CI 5.66–10.17, P <<0.001; RR = 8.22, 95% CI 5.93–11.39, P << 0.001, respectively) • no significant difference in PASI 50 between the two doses of ustekinumab (RR = 0.96, 95% CI 0.90–1.03, P = 0.28). <p>PASI 75:</p> <ul style="list-style-type: none"> • siehe Liu Y et al., (2014) [16] <p>PASI 90 (3 Studien):</p> <ul style="list-style-type: none"> • number of patients achieving PASI 90 was higher for both ustekinumab 45 and 90 mg than for the placebo (RR = 21.51, 95% CI 10.22–45.28, P << 0.001; RR = 18.77, 95% CI 8.38–42.04, P << 0.001, respectively) • no significant difference in the number of patients achieving PASI 90 between the two doses of ustekinumab <p>PGA (4 Studien): The PGA score was higher for both ustekinumab 45 and 90 mg than for the placebo (RR = 64.90, 95% CI 18.69–225.33, P < 0.001; RR = 85.78, 95% CI 21.35–344.63, P << 0.001) respectively. There was no significant difference in PGA between the two doses of ustekinumab (RR = 0.84, 95% CI 0.69–0.02, P = 0.07)</p> <p>DLQI (4 Studien):</p> <ul style="list-style-type: none"> • number of patients achieving DLQI of 0 or 1 was higher for both ustekinumab 45 and 90 mg than for the placebo (RR = 12.66, 95% CI 8.86–18.10, P << 0.001; RR = 12.87, 95% CI 9.01–18.40, P << 0.001, respectively) • no significant difference in the number of patients achieving DLQI of 0 or 1 between the two doses of ustekinumab <p>Adverse Events</p> <p>Short-term therapy (6 Studien):</p>

	<ul style="list-style-type: none"> • Incidence of AEs at the end of 12 weeks of treatment Aes were higher for ustekinumab 45 mg than for placebo, and included headache and back pain. • There was no significant difference in the incidence of upper respiratory tract infection (URTI), nasopharyngitis or arthralgia between the two groups <p>Long-term therapy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Incidence of AEs at 3 years (1 Studie) There was no significant difference between the two doses of ustekinumab for the incidence of AEs, including headache, URTI, nasopharyngitis, back pain and arthralgia. • Incidence of AEs at 5 years (1 Studie) There was no significant difference between ustekinumab at either dose and the placebo group in the incidence of AEs, including headache, URTI, nasopharyngitis, back pain and arthralgia. There was also no significant difference between the two doses of ustekinumab for the incidence of AEs. <p>4. Anmerkungen/Fazit der Autoren</p> <p>Our results indicate that ustekinumab is safe for patients with moderate to severe plaque psoriasis over a period of 5 years, and it is effective after 12 weeks. There was no significant superiority in efficacy between the 45 mg and 90 mg doses for short-term therapy. Results of the long-term safety evaluation are consistent with short-term reports of ustekinumab safety. More long-term studies and RCTs are needed to validate these results.</p> <p>5. Anmerkung FBMed:</p> <p>Studienpool von Meng Y et al., 2014 zur Bestimmung PASI 75 ist bei Liu Y et al., 2014 vollständig enthalten. Ergebnisse für PASI 75 siehe Liu Y et al., 2014</p>
<p>Schmitt J et al., 2014 [27].</p> <p>Efficacy and safety of systemic treatments for moderate-to severe psoriasis: meta-analysis of randomized controlled</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>The objective of this systematic review was to update and extend our previous review on the comparative efficacy and tolerability of conventional and biological systemic treatments for moderate-to-severe plaque psoriasis by means of direct and indirect meta-analysis.</p> <p>2. Methodik</p> <p>Population: patients with moderate to severe plaque psoriasis Intervention: systemic biological treatments (infliximab, adalimumab,...and/or ustekinumab) and conventional systemic treatments (such as MTX, CSA, retinoids, fumaric acid esters) Komparator: k.A. Endpunkte: primär: $\geq 75\%$ Reduktion in PASI; sekundär: PASI 50, PASI 90</p> <p>Suchzeitraum:</p>

<p>trials</p>	<ul style="list-style-type: none"> ○ Relevant articles published until 4 November 2009 (except on alefacept) were retrieved from the German S3-psoriasis guidelines. ○ Von Januar 2009 bis 18. Oktober 2012 systematische Suche in Medline, Medline in Process, Embase und Cochrane Library ○ Aktualität: We conducted a systematic review on the efficacy and safety of systemic treatments approved for moderate-to-severe or severe psoriasis (as of 1 June 2013). <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 48 (n= 16 696 patients (11 178 randomized to biologics, 1 888 to conventional treatments)</p> <p>Qualitätsbewertung der Studien: Risk of bias tool of the Cochrane Collaboration</p>
	<p>3. Ergebnisdarstellung</p> <p>Fumaric acid esters (2 studies)</p> <p><u>Efficacy:</u> Two small trials investigated fumaric acid esters for psoriasis, indicating superiority vs. placebo and similar efficacy to MTX. The PASI 75 response rate was 19% after 12 weeks of treatment with fumaric acid esters.</p> <p><u>Safety:</u> Rates of adverse events and withdrawals did not differ between fumaric acid esters and MTX.</p> <p>Etanercept (14 studies):</p> <p><u>Efficacy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Both high-dose etanercept (50 mg twice weekly) and low-dose etanercept (50 mg once weekly/25 mg twice weekly) were consistently superior to placebo in eight trials. • PASI 75 response rates ranged from 40% to 59% in trials investigating high-dose etanercept and from 30% to 45% for low-dose etanercept • In head-to-head trials etanercept 50 mg twice weekly was less efficacious than ustekinumab 90 mg (RD 17%, 95% CI 10–24%) and ustekinumab 45 mg (RD 11%, 95% CI 3–19%), and more efficacious than acitretin. <p><u>Safety:</u> The rates of withdrawals and adverse events did not differ significantly between etanercept and ustekinumab</p> <p>Infliximab (6 studies):</p> <p><u>Efficacy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Infliximab was superior to placebo, with PASI 75 response rates between 68% and 88% • One trial indicated the superiority of infliximab vs. MTX 15 mg (RD 36%, 95% CI 29–43%) <p><u>Safety:</u></p>

	<p>the rate of adverse events did not differ significantly between infliximab and placebo or between infliximab and MTX in the trials identified</p> <p>Adalimumab (4 studies):</p> <p><u>Efficacy:</u> adalimumab for psoriasis, indicating superiority vs. placebo and vs. MTX (initial dose 7.5 mg per week), with PASI 75 response rates between 53% and 80%</p> <p><u>Safety:</u> the rate of adverse events did not differ significantly between adalimumab and placebo or between adalimumab and MTX in the trials identified</p> <p>Ustekinumab (5 studies):</p> <p><u>Efficacy:</u> Ustekinumab was superior to placebo with PASI 75 response rates in patients receiving ustekinumab 90 mg of between 66% and 76%, and for 45 mg between 59% and 67%.</p> <p><u>Safety:</u> the risk of adverse events did not differ significantly between ustekinumab and placebo or between ustekinumab and etanercept.</p> <hr/> <p>4. Anmerkungen/Fazit der Autoren</p> <p>The evidence base indicating efficacy of the biologics infliximab, adalimumab, ustekinumab and etanercept is much stronger than the evidence for efficacy of conventional treatment options for moderate-to-severe psoriasis.</p>
<p>Almutawa F et al., 2013 [1].</p> <p>Systematic Review of UV-Based Therapy for Psoriasis</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>The aim of the study was to evaluate the efficacy, short-term safety, and tolerability of UV-based therapy in the treatment of adults with moderate to severe plaque psoriasis.</p> <hr/> <p>2. Methodik</p> <p>We performed a systematic review and metaanalysis of randomized controlled trials (RCTs).</p> <p>Population: Adults with moderate to severe plaque-type psoriasis Intervention/Komparator: NB-UVB, BB-UVB, and PUVA Endpunkt: PASI 75, clearance, short-term safety, tolerability from the percentage of adverse effects and withdrawal due to adverse effects Suchzeitraum: 1980 to 2011 in MEDLINE, EMBASE, and Cochrane databases</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 41 RCTs (N=2.416 patients)</p> <hr/> <p>3. Ergebnisdarstellung:</p> <p><u>Efficacy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • PASI-75: In monotherapy trials, PUVA was the most effective modality (mean: 73 %, 95 % CI 56–88). Trials with BB-UVB also showed a high PASI-75 (73 %) but with a wide CI (18–98) due to heterogeneity of the total available three studies. This was followed

	<p>by NB-UVB (mean: 62 %, 95 % CI 45–79) then bath PUVA (mean: 47 %, 95 % CI 30–65).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Clearance: In the monotherapy trials, PUVA (mean: 79 %, 95 % CI 69–88) was superior to NB-UVB (mean: 68 %, 95 % CI 57–78), BB-UVB (mean: 59 %, 95 % CI 44–72), and bath PUVA (mean: 58 %, 95 % CI 44–72). <p><u>Safety:</u> The percentages of asymptomatic erythema development in monotherapy trials were 64 % for BB-UVB, 57 % for NB-UVB, 45 % for PUVA, and 34 % for bath PUVA. Symptomatic erythema or blistering percentages for the monotherapy trials were as follows: 7.8 % for NB-UVB, 2 % for BB-UVB, 17 % for PUVA, and 21 % for bath PUVA.</p> <p><u>Withdrawal due to adverse effects:</u> The percentages of withdrawal due to adverse effects were 2 % for NB-UVB, 4.6 % for BB-UVB, 5 % for PUVA, and 0.7 % for bath PUVA monotherapy trials.</p> <p>4. Fazit der Autoren</p> <p>As a monotherapy, PUVA was more effective than NB-UVB, and NB-UVB was more effective than BB-UVB and bath PUVA in the treatment of adults with moderate to severe plaque-type psoriasis, based on clearance as an end point. Based on PASI-75, the results were similar except for BB-UVB, which showed a high mean PASI-75 (73 %) that was similar to PUVA, but with a wide CI (18–98). The short-term adverse effects were mild as shown by the low rate of withdrawal due to adverse effects.</p>
<p>Correr CJ et al., 2013 [7]. Efficacy and safety of biologics in the treatment of moderate to severe psoriasis: a comprehensive meta-analysis of randomized controlled trials</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>As the use of biologic medications for psoriasis is a recent development, the objective of this article is to provide comprehensive and up-to-date evidence regarding the efficacy and safety of the use of all biologic therapies available for moderate to severe psoriasis.</p> <p>2. Methodik</p> <p>Population: patients with moderate to severe psoriasis Intervention: adalimumab, alefacept, anakinra, briakinumab, certolizumab, efalizumab, etanercept, infliximab, golimumab, rituximab, siplizumab, onercept or ustekinumab Komparator: Placebo Endpunkt: improvement of 50%, 75%, and 90% in the Psoriasis Area and Severity Index (PASI 50, 75, and 90, respectively) at 10-14 weeks of treatment, serious adverse events, adverse events leading to discontinuation of treatment (withdrawals), and infection occurrence Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): Cochrane, EMBASE, IPA (International Pharmaceutical Abstracts), LILACS, PubMed, SciELO, Science Direct, Scopus, and Web of Science. Manual search in relevant periodic, symposium and congress annals and reference lists of articles found in the search were performed, published up until May 2011 and written in English, Portuguese or Spanish</p>

Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 41 RCTs in Meta-Analyse
 Qualitätsbewertung der Studien: Jadad score, Cochrane risk of bias tool: selection, performance, detection, attrition, reporting and other biases
 Untersuchung der Heterogenität mittels: I^2

3. Ergebnisdarstellung

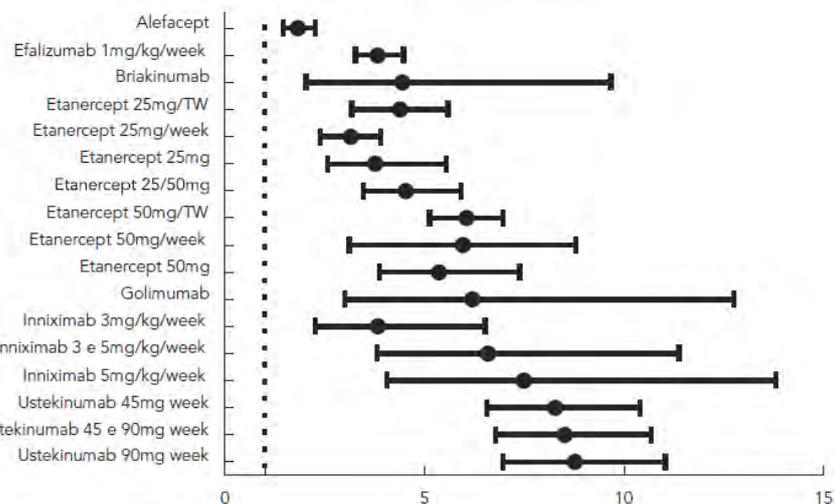
Studiencharakteristika: siehe Anhang Tabelle 1

Clinical efficacy:

PASI 50:

- highest RR ustekinumab 90mg (RR: 8.77; 95%CI: 6.98-11.03), followed by ustekinumab 45mg (RR: 8.27; 95%CI: 6.57-10.40) vs. placebo
- statistically significant difference, when compared with placebo, favoring ustekinumab 90mg and 45mg in relation to infliximab 3mg/kg/week (RR: 3.84; 95%CI: 2.26-6.53], efalizumab (RR: 3.83; 95%CI: 3.27-4.49), and alefacept (RR: 1.83; 95%CI: 1.46-2.28), see Figure 2a.

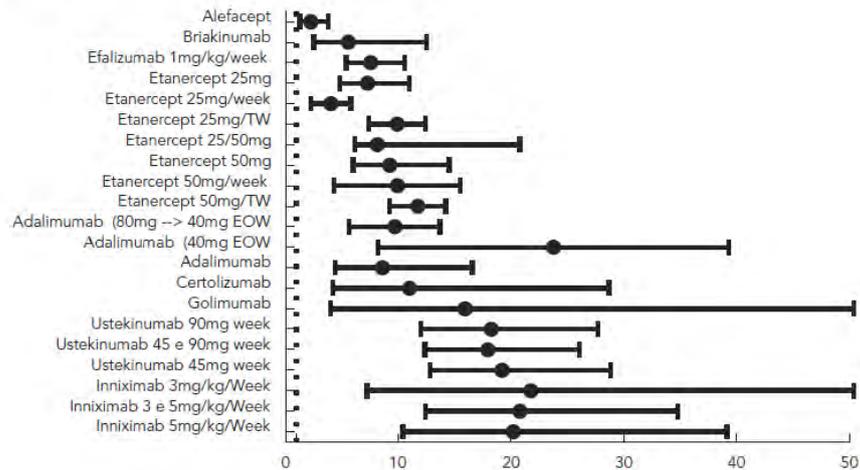
2a) PASI 50



PASI 75:

greatest measure of effect observed were infliximab in both doses (3mg/kg/week – RR: 21.77; 95%CI: 7.24-65.45 and 5mg/kg/week – RR: 20.21; 95%CI: 10.42-39.19) and ustekinumab, also at both doses (45mg – RR: 19.22; 95%CI: 12.82-28.82 and 90mg – RR: 18.26; 95%CI: 12.04-34.82) see Figure 2b.

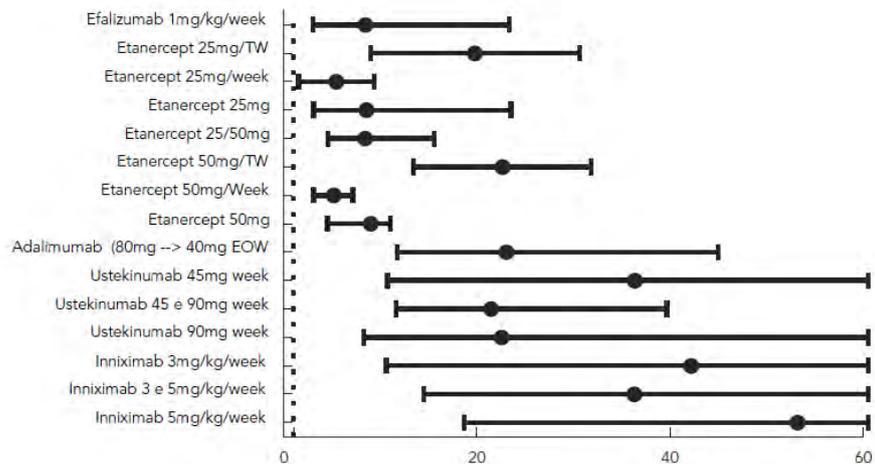
2b) PASI 75



PASI 90:

- infliximab, ustekinumab and adalimumab present the highest results of RR
- no statistically significant difference between placebo and etanercept 25mg OW

2c) PASI 90



Heterogenität ($I^2 > 50\%$) in Wirksamkeit bei:

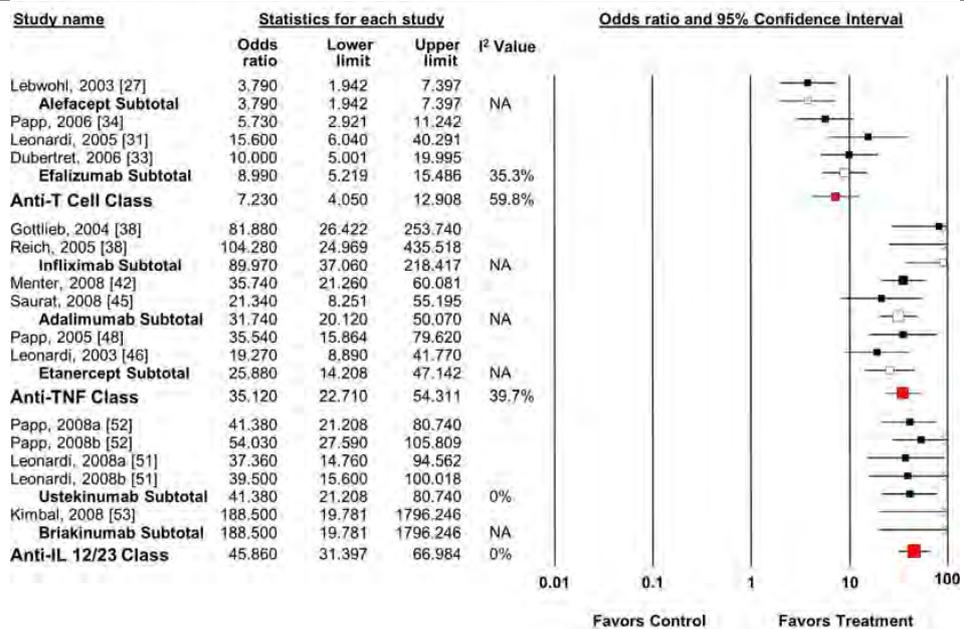
PASI 50 outcome, etanercept 25mg TW ($I^2 = 75\%$), etanercept 50mg W ($I^2 = 70\%$) and infliximab 5mg/kg/ week ($I^2 = 64\%$); PASI 75, adalimumab (80mg > 40mg EOW) ($I^2 = 76\%$), infliximab 3mg/kg/week ($I^2 = 55\%$) and alefacept ($I^2 = 70\%$) and for PASI 90 ustekinumab 45mg ($I^2 = 58\%$)

➔ Keine Veränderung der Heterogenität bei Nichteinbeziehung bestimmter Studien in die MA ➔ Grund für Heterogenität unbekannt.

Safety outcomes:

safety outcomes including infections and serious adverse events did not present statistically significant differences between biologic and placebo considering withdrawal due to adverse events, the rate for ustekinumab 45mg was lower than that for the placebo group and the difference was statistically significant. For other biologics, at all dosages, there was no

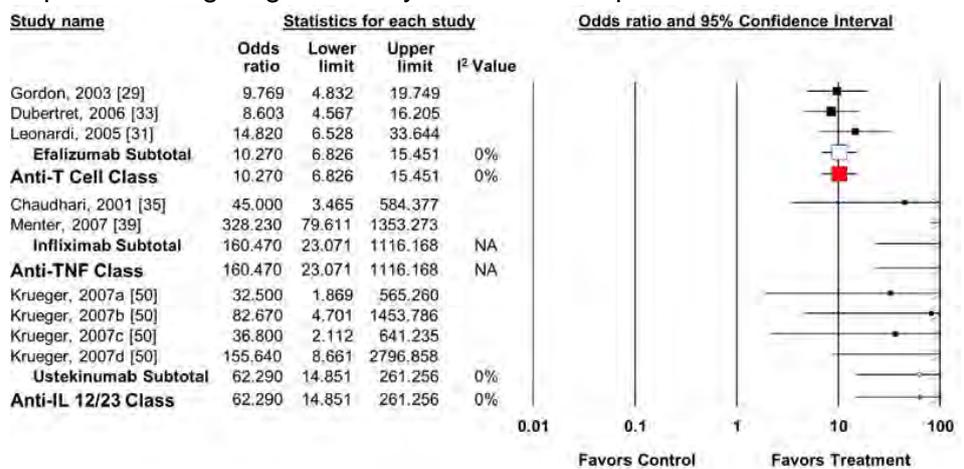
	<p>statistically significant difference between the drug's result and placebo</p>
	<p>4. Anmerkungen/Fazit der Autoren</p> <p>Although we cannot conclude which bioagent is the best to treat moderate to severe psoriasis, we can point to a trend from ustekinumab 45mg and 90mg and infliximab 3mg/kg and 5mg/kg to be the best ones on achieving PASI response of 50%, 75% and 90% after 10 to 14 weeks of treatment</p> <p>Moreover, considering the current evidence about safety in RCTs, our findings show a similar safety profile among biologics in the short-term treatment and a result signaling ustekinumab 45mg as the most well tolerated biological agent in the first three months of treatment.</p>
<p>Baker EL et al., 2012 [5]. Effect of Biologic Agents on Non-PASI Outcomes in Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis: Systematic Review and Meta-Analyses</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>Evaluating the impact of biologics on non-Psoriasis Area and Severity Index (PASI) health outcomes in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis.</p> <hr/> <p>2. Methodik:</p> <p>Systematische Übersichtsarbeit mit Mixed-Treatment Comparison (MTC)</p> <p>Population: Patients with moderate-to-severe plaque psoriasis</p> <p>Intervention: infliximab, adalimumab, etanercept, ustekinumab (nicht relevant: briakinumab alefacept, efalizumab)</p> <p>Komparator: Placebo</p> <p>Endpunkte: PGA Static Response Rate und PGA Dynamic Response Rate</p> <p>Suchzeitraum: 1966 bis Mai 2009 in MEDLINE und Cochrane Central Register of Controlled Trials</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 31 Studien/ n = k. A.</p> <hr/> <p>3. Ergebnisdarstellung</p> <p>infliximab versus placebo (n = 6); adalimumab versus placebo (n = 5); etanercept versus placebo (n = 4); ustekinumab versus placebo (n = 3)</p> <p>PGA Static Response Rate:</p> <ul style="list-style-type: none"> All biologics showed significant improvement in achieving a good response on the static physician's global assessment (PGA) versus placebo while, in the MTC, differences were noted between individual drugs. <p>Impact of biologic agents on static PGA response rate:</p>



PGA Dynamic Response Rate:

- In achieving a good response on the dynamic PGA, all biologics showed significant improvements over placebo, while the MTC showed significant improvements with the antiinterleukins versus anti-T cells.

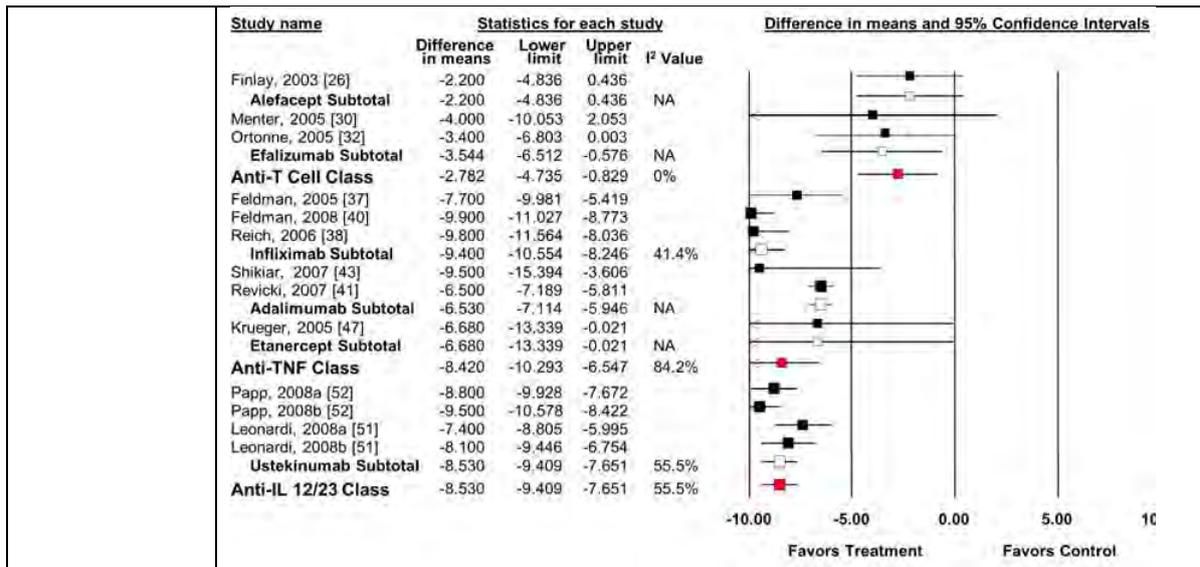
Impact of biologic agents on dynamic PGA response rate:



Change in DLQI from Baseline and Change in SF-36 from Baseline:

- Relative to placebo, antitumor necrosis factor (TNF) agents and anti-interleukins showed significant improvements in the Dermatology Life Quality Index (DLQI).
- Compared with placebo, the anti-TNF agents showed significant improvements in both 36-item Medical Outcomes Study Short-Form General Health Survey (SF-36) mental and physical component scores, while anti-T cell agents showed no improvements.
- The MTC showed no differences between any biologics for either the DLQI or SF-36.

Impact of biologic agents on change in DLQI from baseline:



4. Anmerkungen/Fazit der Autoren

- Individual biologics and classes showed consistent benefits across non-PASI health outcomes in patients with moderate-to severe plaque psoriasis while MTC metaanalyses suggested that some differences exist.
- Anti-TNF agents, as well as anti-IL 12/23 agents, significantly improve clinical efficacy (via the PGA) and HRQoL (via the DLQI) as compared with the anti-T cell agents in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis.

5. Hinweise durch FB Med:

- einige der untersuchten Wirkstoffe nicht (mehr) zugelassen
- study supported in part by a contract from Pfizer Inc.
- Conflict of interest. C.M.M. and J.C.C. employed by Pfizer Inc. No other authors report significant conflicts of interest germane to this project.
- validated Jadad scale used to assess methodological quality of included trials

statistical and clinical heterogeneity and publication bias assessed and discussed: "Due to the low number of studies included in many of the analyses, statistical heterogeneity and publication bias could not be determined."

Lin VW et al., 2012 [17].

Comparison of Ustekinumab With Other Biological

1. Fragestellung

To compare the efficacy of ustekinumab with that of other biological agents using the Psoriasis Area and Severity Index (PASI) among adult patients with moderate to severe plaque psoriasis.

2. Methodik

Population: Adult patients with moderate to severe plaque psoriasis
 Intervention: Biological agents: Adalimumab, Etanercept, Infliximab, Ustekinumab (Elefacept nicht relevant)

<p>Agents for the Treatment of Moderate to Severe Plaque Psoriasis</p>	<p>Komparator: Biological agents or placebo Endpunkte: 75% reduction in the PASI Suchzeitraum: 1992 – 2012 in MEDLINE (PubMed), EMBASE, the Cochrane Library, and clinicaltrials.gov</p> <p>Data analysis: A Bayesian network meta-analysis was performed by fitting 3 regression models: a fixed-effects model, a random-effects model, and a random-effects model with meta-regression coefficients.</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 17/n = k.A.</p>
	<p>3. Ergebnisdarstellung</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ustekinumab use was associated with statistically significantly higher odds for achieving PASI 75 compared with adalimumab use (OR, 1.84; 95% credible interval [CI], 1.01-3.54), ..., and etanercept use (2.07; 1.42-3.06). • Ustekinumab use was associated with lower odds for achieving PASI 75 compared with infliximab use (OR, 0.36; 95% CI, 0.14-0.82). • Infliximab had the highest odds for PASI 75 response compared with adalimumab (5.04; 2.40-14.09), ..., etanercept (5.67; 2.70-14.98), and ustekinumab (2.77; 1.28-7.14). • In the therapeutic class comparison, the interleukin-12/23 inhibitor had the highest odds for achieving a 75% reduction in the PASI compared with placebo (OR, 69.48; 95% CI, 36.89-136.46), followed by tumor necrosis factor inhibitors (OR, 42.22; 95% CI, 27.94-69.34) and the T-cell inhibitor (OR, 5.63; 95% CI, 1.35-24.24).

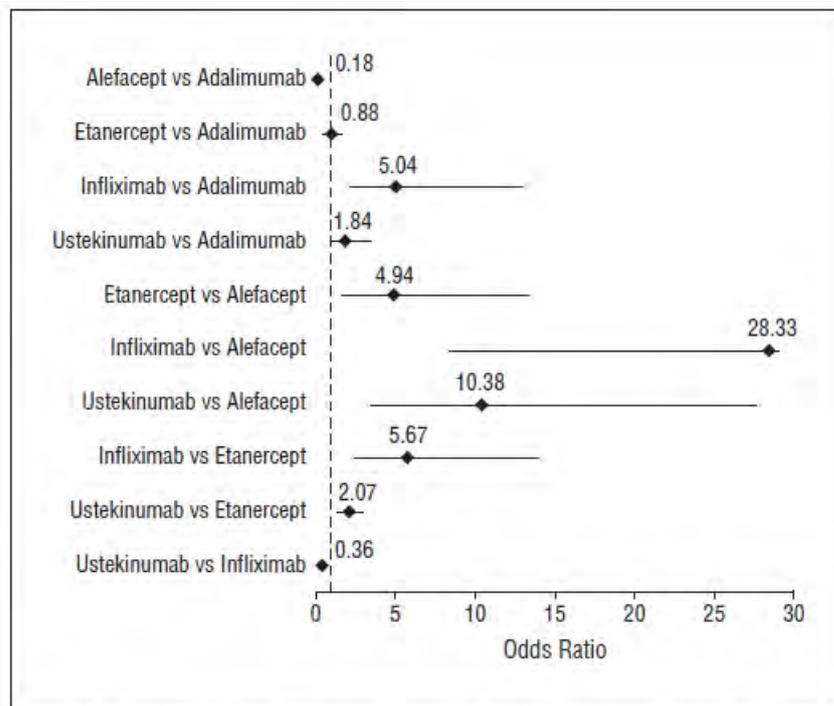


Figure 3. Random-effects model showing pairwise comparisons of 75% reductions in the Psoriasis Area and Severity Index among Food and Drug Administration–approved dosing of biological agents for the treatment of plaque psoriasis. Diamonds represent odds ratios; lines, 95% credible intervals.

4. Anmerkungen/Fazit der Autoren

In conclusion, the use of a Bayesian network metaanalysis enabled us to compare the efficacy of ustekinumab with that of other biological agents using PASI responses as the outcome among adult patients with moderate to severe plaque psoriasis during the induction phase of the first 10 to 16 weeks. Ustekinumab, the newest agent that targets IL-12/23, seems to be more efficacious than adalimumab, etanercept, and alefacept but not infliximab.

Für die Behandlung von mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, kann Ustekinumab wirksamer sein als Adalimumab, Etanercept und Alefacept aber nicht als Infliximab.

5. Hinweise durch FB Med:

- no funding information
- Conflict of Interest Disclosures: Dr Lin was supported by an unrestricted postdoctoral fellowship from the University of Washington. Dr Ringold was supported by grant K12HS019482 from the Agency for Healthcare Research and Quality.
- validated Jadad scale used to assess methodological quality of included trials
- existence of heterogeneity taken into account for model-selection
- No publication bias assessed because it is challenging to do so in a

	Bayesian network meta-analysis and requires further research.																																																																											
Reich K et al., 2012 [25]. Efficacy of biologics in the treatment of moderate to severe psoriasis: a network meta-analysis of randomized controlled trials	1. Fragestellung To estimate the comparative effectiveness of all biologic agents indicated in the treatment of moderate to severe psoriasis currently available in Europe based on the primary trial endpoints.																																																																											
	2. Methodik A network meta-analysis conducted on the ordered probit scale and implemented as a Bayesian hierarchical model provided estimates for the probability of response and relative risk vs. placebo, based on all observed comparisons. Population: plaque-type psoriasis in adult patients Intervention: Biological agents Komparator: placebo or biological agents (adalimumab, etanercept, infliximab, ustekinumab) as monotherapy (efalizumab nicht relevant) Endpunkte: PASI 50, PASI 75, PASI 90 response rates Suchzeitraum: Januar 1995 – Oktober 2008 in MEDLINE, EMBASE, Cochrane Library, Studienregister und graue Literatur Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 20/n = k.A. Risk of publication bias not assessed Summary of study characteristics provided Quality of studies assessed: Jadad score																																																																											
	3. Ergebnisdarstellung <ul style="list-style-type: none"> RRs for achieving PASI 50 vs. placebo, PASI 75 vs. placebo and PASI 90 vs. placebo: Results of evidence synthesis (all patients) <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>PASI 50, mean (95% CrI)</th> <th>PASI 75, mean (95% CrI)</th> <th>PASI 90, mean (95% CrI)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="4">Estimated probabilities of response</td> </tr> <tr> <td>Placebo</td> <td>13% (12–14)</td> <td>4% (3–4)</td> <td>1% (0–1)</td> </tr> <tr> <td>Efalizumab</td> <td>51% (45–58)</td> <td>26% (21–32)</td> <td>8% (6–11)</td> </tr> <tr> <td>Etanercept 25 mg</td> <td>65% (56–73)</td> <td>39% (30–48)</td> <td>15% (10–21)</td> </tr> <tr> <td>Etanercept 50 mg</td> <td>76% (71–81)</td> <td>52% (45–59)</td> <td>24% (19–30)</td> </tr> <tr> <td>Adalimumab</td> <td>81% (74–87)</td> <td>58% (49–68)</td> <td>30% (23–39)</td> </tr> <tr> <td>Ustekinumab 45 mg</td> <td>88% (84–91)</td> <td>69% (62–75)</td> <td>40% (33–48)</td> </tr> <tr> <td>Ustekinumab 90 mg</td> <td>90% (87–93)</td> <td>74% (68–80)</td> <td>46% (39–54)</td> </tr> <tr> <td>Infliximab</td> <td>93% (89–96)</td> <td>80% (70–87)</td> <td>54% (42–64)</td> </tr> <tr> <td colspan="4">Relative risks</td> </tr> <tr> <td>Placebo</td> <td>1 (–)</td> <td>1 (–)</td> <td>1 (–)</td> </tr> <tr> <td>Efalizumab</td> <td>4.0 (3.5–4.5)</td> <td>7.4 (6.1–8.9)</td> <td>15.5 (11.7–20.3)</td> </tr> <tr> <td>Etanercept 25 mg</td> <td>5.1 (4.4–5.8)</td> <td>10.9 (8.6–13.7)</td> <td>28.1 (19.3–39.8)</td> </tr> <tr> <td>Etanercept 50 mg</td> <td>6.0 (5.4–6.6)</td> <td>14.7 (12.5–17.1)</td> <td>45.2 (35.2–56.8)</td> </tr> <tr> <td>Adalimumab</td> <td>6.4 (5.7–7.1)</td> <td>16.5 (13.7–19.8)</td> <td>55.5 (40.9–73.7)</td> </tr> <tr> <td>Ustekinumab 45 mg</td> <td>6.9 (6.3–7.6)</td> <td>19.5 (16.8–22.6)</td> <td>74.2 (59.5–93.0)</td> </tr> <tr> <td>Ustekinumab 90 mg</td> <td>7.1 (6.5–7.8)</td> <td>20.9 (18.1–24.0)</td> <td>84.8 (68.6–104.6)</td> </tr> <tr> <td>Infliximab</td> <td>7.3 (6.6–8.1)</td> <td>22.6 (19.3–26.5)</td> <td>100.2 (76.0–126.9)</td> </tr> </tbody> </table> <p>CrI, credible interval; PASI, Psoriasis Area and Severity Index.</p> <p>(95% CrI are the Bayesian equivalent to confidence intervals)</p>		PASI 50, mean (95% CrI)	PASI 75, mean (95% CrI)	PASI 90, mean (95% CrI)	Estimated probabilities of response				Placebo	13% (12–14)	4% (3–4)	1% (0–1)	Efalizumab	51% (45–58)	26% (21–32)	8% (6–11)	Etanercept 25 mg	65% (56–73)	39% (30–48)	15% (10–21)	Etanercept 50 mg	76% (71–81)	52% (45–59)	24% (19–30)	Adalimumab	81% (74–87)	58% (49–68)	30% (23–39)	Ustekinumab 45 mg	88% (84–91)	69% (62–75)	40% (33–48)	Ustekinumab 90 mg	90% (87–93)	74% (68–80)	46% (39–54)	Infliximab	93% (89–96)	80% (70–87)	54% (42–64)	Relative risks				Placebo	1 (–)	1 (–)	1 (–)	Efalizumab	4.0 (3.5–4.5)	7.4 (6.1–8.9)	15.5 (11.7–20.3)	Etanercept 25 mg	5.1 (4.4–5.8)	10.9 (8.6–13.7)	28.1 (19.3–39.8)	Etanercept 50 mg	6.0 (5.4–6.6)	14.7 (12.5–17.1)	45.2 (35.2–56.8)	Adalimumab	6.4 (5.7–7.1)	16.5 (13.7–19.8)	55.5 (40.9–73.7)	Ustekinumab 45 mg	6.9 (6.3–7.6)	19.5 (16.8–22.6)	74.2 (59.5–93.0)	Ustekinumab 90 mg	7.1 (6.5–7.8)	20.9 (18.1–24.0)	84.8 (68.6–104.6)	Infliximab	7.3 (6.6–8.1)	22.6 (19.3–26.5)
	PASI 50, mean (95% CrI)	PASI 75, mean (95% CrI)	PASI 90, mean (95% CrI)																																																																									
Estimated probabilities of response																																																																												
Placebo	13% (12–14)	4% (3–4)	1% (0–1)																																																																									
Efalizumab	51% (45–58)	26% (21–32)	8% (6–11)																																																																									
Etanercept 25 mg	65% (56–73)	39% (30–48)	15% (10–21)																																																																									
Etanercept 50 mg	76% (71–81)	52% (45–59)	24% (19–30)																																																																									
Adalimumab	81% (74–87)	58% (49–68)	30% (23–39)																																																																									
Ustekinumab 45 mg	88% (84–91)	69% (62–75)	40% (33–48)																																																																									
Ustekinumab 90 mg	90% (87–93)	74% (68–80)	46% (39–54)																																																																									
Infliximab	93% (89–96)	80% (70–87)	54% (42–64)																																																																									
Relative risks																																																																												
Placebo	1 (–)	1 (–)	1 (–)																																																																									
Efalizumab	4.0 (3.5–4.5)	7.4 (6.1–8.9)	15.5 (11.7–20.3)																																																																									
Etanercept 25 mg	5.1 (4.4–5.8)	10.9 (8.6–13.7)	28.1 (19.3–39.8)																																																																									
Etanercept 50 mg	6.0 (5.4–6.6)	14.7 (12.5–17.1)	45.2 (35.2–56.8)																																																																									
Adalimumab	6.4 (5.7–7.1)	16.5 (13.7–19.8)	55.5 (40.9–73.7)																																																																									
Ustekinumab 45 mg	6.9 (6.3–7.6)	19.5 (16.8–22.6)	74.2 (59.5–93.0)																																																																									
Ustekinumab 90 mg	7.1 (6.5–7.8)	20.9 (18.1–24.0)	84.8 (68.6–104.6)																																																																									
Infliximab	7.3 (6.6–8.1)	22.6 (19.3–26.5)	100.2 (76.0–126.9)																																																																									

	<ul style="list-style-type: none"> • Based on the indirect comparison and given a placebo PASI 50 response of 13%, infliximab had the highest predicted mean probability of response at PASI levels 50 (93%), 75 (80%) and 90 (54%), followed by ustekinumab 90 mg at 90%, 74% and 46%, respectively, and then ustekinumab 45 mg, adalimumab, etanercept and efalizumab. • There is an estimated 93% probability that infliximab is the most effective treatment followed by an 81% probability that ustekinumab 90 mg is the second most effective treatment and a 79% probability that ustekinumab 45 mg is the third most-effective treatment.
	<p>4. Anmerkungen/Fazit der Autoren</p> <p>The analysis suggests a ranking of treatments in terms of effectiveness from infliximab, through ustekinumab, adalimumab, etanercept to efalizumab.</p> <p>5. Hinweise durch FB Med</p> <ul style="list-style-type: none"> • Heterogene Studienpopulation: unterschiedliche Patientencharakteristika, Vortherapie, Erkrankungsdauer, Behandlungsdauer bis zum primären Endpunkt • Funding: This study has been funded by Janssen-Cilag Ltd. but no restrictions have been placed on the design or results of the analysis. • Col: KR has served as consultant and/or paid speaker for and/or participated in clinical trials sponsored by companies that manufacture drugs used for the treatment of psoriasis including Abbott, Biogen Idec, Celgene, Centocor, Janssen-Cilag, Leo, Medac, Merck, MSD (formerly Essex, Schering- Plough), Novartis, Pfizer (formerly Wyeth). ADB has acted as lecturer, consultant and researcher for Abbott, Janssen, Leo, MSD, Novartis and Pfizer. JNE and NSH work for an international consultancy and as such have received funding from numerous device and and pharmaceutical companies to conduct studies similar to that presented in this paper.
<p>Yamauchi PS et al., 2016 [28].</p> <p>Systematic review of efficacy of anti-tumor necrosis factor (TNF) therapy in patients with psoriasis previously</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>We sought to systematically investigate the efficacy and safety of a second TNF antagonist after failure of a first TNF antagonist</p> <p>2. Methodik</p> <p>Population: patients with psoriasis Intervention/Komparator: TNF antagonists for the treatment of moderate to severe psoriasis in adults who previously experienced treatment failure with another TNF antagonist. Endpunkte: Physician Global Assessment (PGA), PASI 50, or 75, adverse events, Lebensqualität (Dermatology Life Quality Index) Suchzeitraum: February 2015 Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 15 studies Quality of studies assessed: k.A.</p> <p>3. Ergebnisdarstellung</p>

<p>treated with a different antieTNF agent</p>	<p><u>Hinweis:</u> All patients from the included studies had moderate to severe plaque psoriasis.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Although response rates to a second TNF antagonist were lower than for a first, a substantial proportion of patients in every study achieved treatment success. • Week-24 response rates for a second antagonist were 30% to 74% for a 75% improvement in PASI score and 20% to 70% for achieving a PGA score of 0/1 → siehe Anhang: Figure 1 aus Yamauchi et al. 2016 • Mean improvements in Dermatology Life Quality Index ranged from -3.5 to -13. • In general, patients who experienced secondary failure achieved better responses than patients with primary failure. • Adverse event incidences ranged from 20% to 71%, without unexpected adverse events; 0% to 11% of patients experienced serious adverse events. <p>4. Fazit der Autoren: <i>This systematic literature review suggests that a lack of response to an initial TNF antagonist does not preclude patients from responding favorably to a subsequent TNF antagonist. Switching patients who are not responding to treatment with an antieTNF agent to another TNF antagonist can be considered as a therapeutic option that may produce clinically meaningful responses in a substantial proportion of patients, with improved quality of life.</i></p> <p>5. Hinweise durch FB Med</p> <ul style="list-style-type: none"> • Differences in study designs precluded conducting a meta-analysis or making direct comparisons between studies.
<p>Zweegers J et al. 2016 [29]. Effectiveness of Biologic and Conventional Systemic Therapies in Adults with Chronic Plaque Psoriasis in Daily Practice: A</p>	<p>1. Fragestellung This systematic review searched PubMed and EMBASE and summarized the real-world evidence on effectiveness of biologics (adalimumab, etanercept, infliximab and ustekinumab) and conventional systemic therapies (acitretin, cyclosporine, fumarates and methotrexate) for the treatment of plaque psoriasis in adults.</p> <p>2. Methodik Population: Adults with Chronic Plaque Psoriasis Intervention/Komparator: Biologics and Conventional systemic therapies (siehe Ergebnisteil) Endpunkte: <ul style="list-style-type: none"> • Primary outcome: PASI75 score at week 12–16. • Secondary outcomes: PASI75 with intermediate-term (17–28 weeks) and long-term (≥ 1 year data) treatment, PASI50, PASI90, PASI100 and decrease in mean PASI, PhGA and BSA with short-, intermediate- and long-term treatment. All measures were </p>

<p>Systematic Review</p>	<p>compared with baseline except if stated otherwise.</p> <p>Suchzeitraum: from 1990 until May 2014 Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): A total of 32 articles were included (Fig. 1): 28 on biologics, 3 on conventional systemic therapies, and 1 describing both biologic and conventional systemic treatment. Seven articles reported results of adalimumab therapy, 20 of etanercept, 4 of infliximab, 4 of ustekinumab, 1 of acitretin, 2 of fumarates, 1 of cyclosporine and 3 of methotrexate. There were 12 prospective and 20 retrospective studies. Quality of studies assessed: k.A.</p>
	<p>3. Ergebnisdarstellung</p> <p><u>Biologic therapies</u></p> <p>Adalimumab (basierend auf 7 studien): <u>PASI75 outcome for Adalimumab:</u> Overall, PASI75 was attained by 27–68% with short-term, 31–82% with intermediate-term and 44–89% with long-term (1 and 2 year) adalimumab treatment. <u>Adalimumab monotherapy:</u> In the one retrospective study, adalimumab reached PASI75 percentages of 38% at week 16, 62% at week 24 and 69% at one year. <u>Cohorts using adalimumab with conventional systemic treatments:</u> PASI75 results from prospective studies were 27–54% at week 12, 31% (17) at week 24, and 44% at 2 years of adalimumab treatment. In retrospective studies, 56–68% of patients reached PASI75 at week 16 (of which only one study used licensed dosing), 50–82% at week 24, 48–89% at 1 year and 83% at 2 years.</p> <p>Etanercept (basierend auf 20 Studien): <u>PASI75 outcome for etanercept.</u> Overall, PASI75 was attained by 12–66% with short-term, 19–85% with intermediate-term, and 49–92.3% with long-term (1-and 2-year) etanercept treatment. <u>Etanercept monotherapy:</u> Retrospective studies reported a PASI75 of 36.1–54.1 at week 12, 66% at week 16 and 60.5–85% (21, 25, 29, 31) at week 24. At 1 year PASI75 was 71.4–92.3% and at 2 years 86.9%. <u>Cohorts using etanercept with conventional systemic treatments:</u> In prospective studies, etanercept achieved a PASI75 in 12–63% at week 12 and 19–73.2% at week 24 in prospective studies and 25–69.2% at 1 year. In retrospective studies 21.4–26% of patients achieved PASI75 at week 12, 37–53% at week 24, and 49–54% at one year.</p> <p>Infliximab (basierend auf 4 Studien) <u>PASI75 outcome for infliximab:</u> Overall, PASI75 was attained by 38–53% at short-term and 69% at intermediate-term treatment with infliximab. <u>Infliximab monotherapy:</u> There were no PASI75 results from studies at week 12, 24 or on long-term treatment with infliximab monotherapy. At week 28, PASI75 was 69% in one prospective study. <u>Cohorts using infliximab with conventional systemic treatments:</u> In the prospective study with combination therapy and dose adjustment, 38% of the patients who previously used biologics and 53% of biologic naïve patients reached PASI75 at week 12.</p>

	<p>Ustekinumab (basierend auf 4 Studien) <u>PASI75 outcome for ustekinumab:</u> Overall, PASI75 was attained by 63–80% at short-term, 58–75.9% at intermediate-term, and 65.5% at long-term (1 year data) with ustekinumab treatment. <u>Ustekinumab monotherapy:</u> Prospectively, PASI75 was attained by 80% (37) of patients at week 16 and 58% (36) at week 28 with ustekinumab monotherapy. <u>Cohorts using ustekinumab with conventional systemic therapy:</u> Two retrospective studies, of which one was with dose adjustments, were included and presented a PASI75 of 79.3% at week 12 and 63% at week 16, 66.7–75.9% at week 24, and 65.5% at 1 year.</p> <p><u>Conventional systemic therapies</u></p> <p>Acitretin <u>Monotherapy:</u> In one retrospective study, PASI75 response was attained by 27% of patients with a mean dose of 0.38 mg/kg/day at week 12. No prospective or retrospective data were available on long-term treatment with acitretin.</p> <p>Fumarates <u>Monotherapy:</u> One retrospective study showed a PASI75 of 47% (44) at week 12, 63% (44) at week 24, and 76% (44) at 1 year. No long-term results from prospective studies were available.</p> <p>Cyclosporine <u>Monotherapy:</u> In one retrospective study, 46% of patients reached a PASI75 at week 12.</p> <p>Methotrexate <u>Monotherapy:</u> In the retrospective studies, between 40% and 49% of patients treated with methotrexate 10–20 mg weekly achieved PASI75 at week 12 and 62% at week 24. Eighty-one percent achieved PASI75 at 1 year. No prospective data were available.</p> <p>4. Fazit der Autoren: <i>In conclusion, biologic and conventional systemic agents are effective in daily practice. Combination therapies of biologics with conventional systemic treatments and dose adjustments of biologics were frequently applied strategies, especially for adalimumab and etanercept, and could explain the large ranges in PASI75 results. [...] Gaps identified were daily practice data on infliximab, ustekinumab, conventional systemic therapies, long-term treatment, combination therapy and results of direct comparisons on effectiveness between anti-psoriatic agents.</i></p> <p>5. Hinweise durch FB Med</p> <p>There was a high heterogeneity in study design, treatment regimen and patient population between included studies.</p>
<p>Almutawa F et al., 2015 [2]. Efficacy of</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>In this study, we aimed to conduct a systematic review and meta-analysis to provide a pooled estimate of the efficacy and short-term safety of targeted UVB phototherapy (including excimer (308-nm) laser, excimer (308-nm) light, and localized NB-UVB (311–313-nm) light), topical PUVA,</p>

localized phototherapy and photodynamic therapy for psoriasis: a systematic review and meta-analysis	and PDT in the treatment of localized plaque psoriasis including palmoplantar psoriasis. We also performed a meta-analysis of all published clinical trials that compared the UVB to PUVA.
	<p>2. Methodik</p> <p>Population: Intervention/Komparator: topical PUVA vs. targeted UVB phototherapy Endpunkte: PASI75 (primary endpoint), side effects Suchzeitraum: January 1980 to June 2012 Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 23 studies. Of the 23 studies, 13 evaluated targeted UVB, 4 evaluated topical PUVA, 3 compared topical PUVA vs. targeted UVB, and 3 evaluated PDT. Quality of studies assessed: The quality of the randomized clinical trials were assessed by the Jadad scoring system</p>
	<p>3. Ergebnisdarstellung</p> <p>1. Analyse: Meta-analysis of topical PUVA vs. targeted UVB phototherapy (basierend auf 3 RCTs)</p> <ul style="list-style-type: none"> Fixed effects models showed significantly better patient outcome using PUVA compared with targeted UVB. <i>Hinweis:</i> Cochrane Q statistics (6.244, df = 2) showed significant heterogeneity between studies (P = 0.044) and I² was almost closer to 70%. Therefore, our conclusion was based on the random effects model, which indicated that PUVA had a statistically nonsignificant advantage over targeted UVB. <p>2. Analyse: Quantification of the patient outcome, defined by a 75% reduction in psoriasis score after each of the phototherapy and PDT treatment. We computed the pooled weighted estimates of each treatment separately using all available research publications, including randomized and nonrandomized studies.</p> <ul style="list-style-type: none"> <u>Targeted UVB phototherapy (basierend auf 15 Studien):</u> The pooled weighted estimate of the percentage of patients achieving 75% reduction in their severity score from these studies was 61% (95%CI 50–71%). The main side effects, which are painful erythema and blistering, ranged from 0% to 92%. The pooled weighted estimate for painful erythema and blistering was 16% (95% CI 4–31%). <u>Topical PUVA (basierend auf 6 Studien):</u> The pooled weighted estimate of the efficacy from these studies was 77% (95% CI 62–89%). The percentage of patients who developed painful erythema or blisters ranged from 0% to 27% with an average of 5%. <u>PDT (basierend auf 3 Studien):</u> The pooled efficacy estimate from these studies was 22% (95% CI 10–37%) (Fig. 10). The main side effect was pain that occurred in 80–100% of the patients, and in 30–38% of them, it was described as intolerable.
	<p>4. Fazit der Autoren: <i>Despite the limitations of this systematic review, it can be concluded that topical PUVA and targeted UVB phototherapy are very effective in the treatment of localized psoriasis. Both should be</i></p>

	<p><i>considered if topical treatments fail prior to progressing to systemic treatments or biologics. Topical PUVA therapy appears to be more effective than non-laser targeted UVB phototherapy. However, some studies showed that the efficacy of excimer (308-nm) laser approximates that of topical PUVA. PDT with ALA showed low efficacy and high incidence of side effects when used to treat localized psoriasis.</i></p> <p>5. Hinweise durch FB Med</p> <ul style="list-style-type: none"> • limited number of randomized controlled studies that assessed efficacy and safety with small number of patients (→ largest trial including only 163 patients) • High heterogeneity of the treatment protocols in regard to the starting dose, increment, treatment frequency, and the use of different severity scores
--	---

Leitlinien

<p>Armstrong AW et al., 2015 [3]. Combining biologic therapies with other systemic treatments in psoriasis: evidence-based, best-practice recommendations from the Medical Board of the National Psoriasis Foundation</p>	<p>Fragestellung/Ziel “To make evidence-based, best-practice recommendations regarding combining biologics with other systemic treatments, including phototherapy, oral medications, or other biologics, for psoriasis treatment.”</p> <hr/> <p>Methodik Suchzeitraum: 1. Januar 1946 bis 18. Juni 2013 in MEDLINE Grading Skala in Anlehnung an Robinson et al.: Systematic reviews: grading recommendations and evidence quality. <i>Arch Dermatol.</i> 2008;144(1):97-99. Table 1. Grading for Recommendation and Evidence^a</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="text-align: left;">Strength of Recommendation</th> <th style="text-align: left;">Grading for Recommendation</th> <th style="text-align: left;">Level of Evidence</th> <th style="text-align: left;">Quality of Supporting Evidence</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="text-align: center;">1</td> <td>Strong recommendation; high-quality, patient-oriented evidence</td> <td style="text-align: center;">A</td> <td>Systematic review or meta-analysis, randomized clinical trials with consistent findings, all-or-none observational study</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">2A</td> <td>Weak recommendation; limited-quality, patient-oriented evidence</td> <td style="text-align: center;">B</td> <td>Systematic review or meta-analysis of lower-quality clinical trials or studies with limitations and inconsistent findings, lower-quality clinical trial, cohort study, case-control study</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">2B</td> <td>Weak recommendation, low-quality evidence</td> <td style="text-align: center;">C</td> <td>Consensus guidelines, usual practice, expert opinion, case series</td> </tr> </tbody> </table> <p>Col: Dr Armstrong reported serving as an investigator for or consultant to AbbVie, Lilly, Janssen, Amgen, Merck, and Pfizer. Dr Bagel reported serving as a consultant, speaker, and investigator for Amgen and AbbVie. Dr Van Voorhees reported serving as an advisor for Amgen, AbbVie, Janssen, LEO Pharma, and Warner Chilcott. She reported receiving grants from Amgen and AbbVie. She reported serving as a consultant for Amgen and as a speaker for Amgen, AbbVie, and Janssen. Dr Robertson reported being employed by the National Psoriasis Foundation, which receives unrestricted financial support from companies that make products used to treat psoriasis and psoriatic</p>	Strength of Recommendation	Grading for Recommendation	Level of Evidence	Quality of Supporting Evidence	1	Strong recommendation; high-quality, patient-oriented evidence	A	Systematic review or meta-analysis, randomized clinical trials with consistent findings, all-or-none observational study	2A	Weak recommendation; limited-quality, patient-oriented evidence	B	Systematic review or meta-analysis of lower-quality clinical trials or studies with limitations and inconsistent findings, lower-quality clinical trial, cohort study, case-control study	2B	Weak recommendation, low-quality evidence	C	Consensus guidelines, usual practice, expert opinion, case series
Strength of Recommendation	Grading for Recommendation	Level of Evidence	Quality of Supporting Evidence														
1	Strong recommendation; high-quality, patient-oriented evidence	A	Systematic review or meta-analysis, randomized clinical trials with consistent findings, all-or-none observational study														
2A	Weak recommendation; limited-quality, patient-oriented evidence	B	Systematic review or meta-analysis of lower-quality clinical trials or studies with limitations and inconsistent findings, lower-quality clinical trial, cohort study, case-control study														
2B	Weak recommendation, low-quality evidence	C	Consensus guidelines, usual practice, expert opinion, case series														

arthritis, including AbbVie, Amgen, Celgene Corporation, Lilly, Galderma Laboratories, Janssen, LEO Pharma, Novartis, Pfizer Inc, and Stiefel, a GSK company. No other disclosures were reported.

Freitext/Empfehlungen/Hinweise

Table 2. Strength of Recommendations for the Use of Biologics in Combination With Phototherapy for Psoriasis Treatment

Agent	Strength of Recommendation	Level of Evidence	Source
Etanercept and phototherapy	2A	B	Kircik et al, ²¹ 2008; Gambichler et al, ¹⁷ 2011; Park et al, ¹⁸ 2013; De Simone et al, ²² 2011; Wolf et al, ²³ 2009; Lynde et al, ²⁴ 2012
Adalimumab and phototherapy	2A	B	Bagel, ²⁵ 2011; Wolf et al, ¹⁹ 2011
Ustekinumab and phototherapy	2B	C	Wolf et al, ²⁰ 2012

Evidenzbasis

¹⁷ Gambichler T et al. Etanercept plus narrowband ultraviolet B phototherapy of psoriasis is more effective than etanercept monotherapy at 6 weeks. *Br J Dermatol.* 2011;164(6):1383-1386.

¹⁸ Park KK et al. A randomized, “head-to-head” pilot study comparing the effects of etanercept monotherapy vs. etanercept and narrowband ultraviolet B (NB-UVB) phototherapy in obese psoriasis patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2013; 27(7):899-906.

¹⁹ Wolf P et al. 311 nm Ultraviolet B–accelerated response of psoriatic lesions in adalimumab-treated patients. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 2011;27(4):186-189.

²⁰ Wolf P et al. Treatment with 311-nm ultraviolet B enhanced response of psoriatic lesions in ustekinumab-treated patients: a randomized intraindividual trial. *Br J Dermatol.* 2012;166(1):147-153.

²¹ Kircik L et al. UNITE Study Group. Utilization of Narrow-band Ultraviolet Light B Therapy and Etanercept for the Treatment of Psoriasis (UNITE): efficacy, safety, and patient-reported outcomes. *J Drugs Dermatol.* 2008;7(3):245-253.

²² De Simone C et al. Combined treatment with etanercept 50mg once weekly and narrow-band ultraviolet B phototherapy in chronic plaque psoriasis. *Eur J Dermatol.* 2011;21(4):568-572.

²³ Wolf P et al. Treatment with 311-nm ultraviolet B accelerates and improves the clearance of psoriatic lesions in patients treated with etanercept. *Br J Dermatol.* 2009;160(1):186-189.

²⁴ Lynde CW et al. A randomized study comparing the combination of nbUVB and etanercept to etanercept monotherapy in patients with psoriasis who do not exhibit an excellent response after 12 weeks of etanercept. *J Dermatolog Treat.* 2012;23(4):261-267.

²⁵ Bagel J. Adalimumab plus narrowband ultraviolet B light phototherapy for the treatment of moderate to severe psoriasis. *J Drugs Dermatol.* 2011;10(4):366-371.

Table 3. Strength of Recommendations for the Use of Biologics in Combination With Traditional Oral Systemic Medications for Psoriasis Treatment

Agent	Strength of Recommendation	Level of Evidence	Source
Biologics and Methotrexate in Combination Therapy			
Etanercept and methotrexate	1	A	Zachariae et al, ²⁶ 2008; Gottlieb et al, ²⁷ 2012; Driessen et al, ²⁹ 2008
Infliximab and methotrexate	2A	B	Dalaker and Bonesrønning, ²⁸ 2009; Goedkoop et al, ³⁰ 2004; Kavanaugh et al, ³¹ 2007
Adalimumab and methotrexate	2B	C	De Groot et al, ³² 2008
Biologics and Acitretin in Combination Therapy			
Etanercept and acitretin	2A, etanercept plus acitretin similar efficacy to etanercept alone	B	Gisondi et al, ³⁴ 2008; Smith et al, ³⁵ 2008
Infliximab and acitretin	2B, favors combination	C	Smith et al, ³⁵ 2008
Adalimumab and acitretin	2B, favors combination	C	Smith et al, ³⁵ 2008
Biologics and Cyclosporine in Combination Therapy			
Etanercept and cyclosporine	2B	C	Yamauchi and Lowe, ³⁶ 2006; Lee et al, ³⁷ 2010
Adalimumab and cyclosporine	2B	C	Gattu et al, ³⁸ 2009

Evidenzbasis

²⁶ Zachariae Cet al. The combination of etanercept and methotrexate increases the effectiveness of treatment in active psoriasis despite inadequate effect of methotrexate therapy. *Acta Derm Venereol.* 2008;88(5):495-501.

²⁷ Gottlieb AB et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the addition of methotrexate to etanercept in patients with moderate to severe plaque psoriasis. *Br J Dermatol.* 2012;167(3):649-657.

²⁸ Dalaker M, Bonesrønning JH. Long-term maintenance treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis with infliximab in combination with methotrexate or azathioprine in a retrospective cohort. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2009;23(3): 277-282.

²⁹ Driessen RJ et al. Etanercept combined with methotrexate for high-need psoriasis. *Br J Dermatol.* 2008;159(2): 460-463.

³⁰ Goedkoop AY et al. Deactivation of endothelium and reduction in angiogenesis in psoriatic skin and synovium by low dose infliximab therapy in combination with stable methotrexate therapy: a prospective single-centre study. *Arthritis Res Ther.* 2004;6(4):R326-R334.

³¹ Kavanaugh et al. IMPACT 2 Study Group. Infliximab maintains a high degree of clinical response in patients with active psoriatic arthritis through 1 year of treatment: results from the IMPACT 2 trial. *Ann Rheum Dis.* 2007;66(4):498-505.

³² De Groot M et al. Adalimumab in combination with methotrexate more effectively reduces the numbers of different inflammatory cell types in lesional psoriatic skin than does single treatment with adalimumab or methotrexate. *Br J Dermatol.* 2008;158(6):1401.

³⁴ Gisondi P et al. Combining etanercept and acitretin in the therapy of chronic plaque psoriasis: a 24-week, randomized, controlled, investigator-blinded pilot trial. *Br J Dermatol.* 2008;158(6):1345-1349.

³⁵ Smith EC et al. Combining systemic retinoids with biologic agents for moderate to severe psoriasis. *Int J Dermatol.* 2008;47(5):514-518.

³⁶ Yamauchi PS et al. Cessation of cyclosporine therapy by treatment with etanercept in patients with severe psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 2006;54(3) (suppl 2):S135-S138.

³⁷ Lee EJ et al. A clinical trial of combination therapy with etanercept and low dose cyclosporine for the treatment of refractory psoriasis. *Ann Dermatol.* 2010;22(2): 138-142.
³⁸ Gattu S et al. Can adalimumab make a smooth and easy transition from cyclosporine a reality? a case series of successful transitions. *Psoriasis Forum.* 2009;15(2):33-35.

Table 4. Strength of Recommendations for the Use of a Biologic In Combination With Another Biologic for Psoriasis Treatment

Agent	Strength of Recommendation	Level of Evidence	Source
Etanercept and ustekinumab	2B	C	Cuchacovich et al, ⁴⁸ 2012; Heinecke et al, ⁴⁹ 2013
Etanercept and alefacept	2B	C	Krell, ⁵⁰ 2006
Etanercept and efalizumab	2B	C	Hamilton, ⁴⁵ 2008; Adişen et al, ⁴⁶ 2008; Kitamura et al, ⁴⁷ 2009
Adalimumab and ustekinumab	2B	C	Heinecke et al, ⁴⁹ 2013
Infliximab and efalizumab	2B	C	Lowes et al, ⁴⁴ 2005; Hamilton, ⁴⁵ 2008

Evidenzbasis

⁴⁴ LowesMA et al. Psoriasis vulgaris flare during efalizumab therapy does not preclude future use: a case series. *BMC Dermatol.* 2005;5:9.

⁴⁵ Hamilton TK. Treatment of psoriatic arthritis and recalcitrant skin disease with combination therapy. *J Drugs Dermatol.* 2008;7(11):1089-1093.

⁴⁶ Adişen E et al. When there is no single best biological agent: psoriasis and psoriatic arthritis in the same patient responding to two different biological agents. *Clin Exp Dermatol.* 2008;33(2):164-166.

⁴⁷ Kitamura G et al. A case of tuberculosis in a patient on efalizumab and etanercept for treatment of refractory palmopustular psoriasis and psoriatic arthritis. *Dermatol Online J.* 2009;15(2):11.

⁴⁸ Cuchacovich R et al. Combination biologic treatment of refractory psoriasis and psoriatic arthritis. *J Rheumatol.* 2012; 39(1):187-193.

⁴⁹ Heinecke GM et al. Combination use of ustekinumab with other systemic therapies: a retrospective study in a tertiary referral center. *J Drugs Dermatol.* 2013;12 (10):1098-1102.

⁵⁰ Krell JM. Use of alefacept and etanercept in 3 patients whose psoriasis failed to respond to etanercept. *J AmAcad Dermatol.* 2006;54(6): 1099-1101. *Clinical Review & Education Review Biologic Therapies and Other Psoriasis Treatments* 438

European Dermatology Forum (EDF), 2015 [8].

Ziel

“The primary goal of these guidelines was to assist health care professionals in the choice of the optimal systemic treatment for their psoriasis patients with the specific circumstances of the individual patient.”

“...ultimately improving patient care.“

European S3-Guidelines

Methodik

These guidelines are an update of the existing European Psoriasis Guidelines published in 2009.

on the systematic treatment of psoriasis vulgaris. Update 2015
EDF in cooperation with EADV and IPC

The guidelines have a validity until 31.12.2019. However, an update with respect to new medications will be added before that date.

Methods Report: siehe Nast A. et al. (2015) [21]

systematische Recherche in Cochrane Library, Medline, Medline In-Process und Embase

Suchzeitraum: bis 12. September 2013, anschließend automatische monatliche Benachrichtigung in allen Datenbanken bis 12. Oktober 2014

evidence and consensus-based guidelines: Erstellung nach AGREE II

“All recommendations were consented using formal consensus methodologies (Delphi process and nominal group technique).”

Bewertung über GRADE / GoR (siehe Anhang Tabelle 2)

Level of consensus: ‚strong consensus‘ = agreement of > 90 % of the members of the expert group; ‚consensus‘ = 75 to 89 % agreement; ‚weak consensus‘ = 50 to 74 % agreement.

Sonstige methodische Hinweise

- Für die Themenbereiche ‘Special considerations and special patient populations’ wurden die Empfehlungen auf Basis von Expertenmeinung generiert. Keine systematische Bewertung.
- “The guidelines project has kindly been supported by the EDF. The financial support did not influence the guidelines development.”
- Col aller Mitarbeitenden
- Outcome-Erfassung 16 Wochen nach Therapiebeginn, Ausschluss falls nur Outcome vor der 8. Woche nach Therapiebeginn vorlag. Für long-term therapy: Ergebnisse ab der 24. Woche nach Therapiebeginn.

Freitext/Empfehlungen/Hinweise

Acitretin

Recommendation		Strength of consensus	Comment
Based on the available evidence we cannot make a recommendation for or against the use of acitretin as a mono-therapy.	○	Consensus	Evidence and consensus based
Based on clinical experience and depending on the most important outcome for the individual patient, we suggest a low dose (20 to 30 mg daily) with respect to tolerability and a high dose (> 30 mg daily) with respect to efficacy.	↑	Consensus	Expert opinion

Therapeutic combinations		Strength of consensus	Comments
Adalimumab	○	Consensus	No evidence available
Ciclosporin	↓	Strong consensus	Expert opinion: competition cytochrome P450 inactivation
Etanercept	↑	Consensus	Expert opinion: good safety profile assumed, possibly increased efficacy

Fumaric acid esters	○	Consensus	No evidence available
Infliximab	○	Consensus	No evidence available
Methotrexate	↓	Strong consensus	Expert opinion: increased risk of hepatotoxicity possible
Ustekinumab	○	Consensus	No evidence available

Evidenzbasis

³⁴ Caproni M et al. Serum levels of IL-17 and IL-22 are reduced by etanercept, but not by acitretin, in patients with psoriasis: a randomized-controlled trial. *J Clin Immunol.* 2009;29(2):210-4.

³⁵ Dogra S et al. Efficacy and safety of acitretin in three fixed doses of 25, 35 and 50 mg in adult patients with severe plaque type psoriasis: A randomized, double blind, parallel group, dose ranging study. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2013;27(3):e305-e11.

³⁶ Gisondi P et al. Combining etanercept and acitretin in the therapy of chronic plaque psoriasis: a 24-week, randomized, controlled, investigator-blinded pilot trial. *Br J Dermatol.* 2008;158(6):1345-9.

³⁷ Rim JH et al. The efficacy of calcipotriol + acitretin combination therapy for psoriasis: comparison with acitretin monotherapy. *Am J Clin Dermatol.* 2003;4(7): 507-10.

³⁸ van de Kerkhof PC et al. The effect of addition of calcipotriol ointment (50 micrograms/g) to acitretin therapy in psoriasis. *Br J Dermatol.* 1998;138(1):84-9.

Ciclosporin

Recommendation		Strength of consensus	Comment
If a short course for induction treatment is intended we recommend CSA.	↑ ↑	Strong consensus	Evidence and consensus based
For long-term treatment we suggest CSA only in selected patients.	↑	Strong consensus	Expert opinion
In case of continuous long-term treatment, we suggest CSA for a maximum of up to two years.	↑	Consensus	Expert opinion
In case a longer treatment is needed, we suggest the consultation with a nephrologist.	↑	Consensus	Expert opinion
Based on weighting of risk and benefit we suggest using CSA with a starting dose of 2.5 mg/kg bodyweight QD for up to four weeks, with a dosage increase up to 5 mg/kg bodyweight once daily thereafter.	↑	Weak consensus	Evidence and consensus based

Therapeutic combinations		Strength of consensus	Comments
Acitretin	↓	Strong consensus	Expert opinion: competition cytochrome P450 inactivation
Adalimumab	↓	Consensus	Expert opinion: increased risk of immunosuppression
Etanercept	↓	Consensus	Expert opinion: increased risk of immunosuppression
Fumaric acid esters	○	Consensus	No evidence available
Infliximab	↓	Consensus	Expert opinion: increased risk of immunosuppression
Methotrexate	↓	Weak consensus	Expert opinion: increased risk of immunosuppression
Ustekinumab	↓	Consensus	Expert opinion: increased immunosuppression, anecdotal evidence of increased toxicity 69

Evidenzbasis

⁵⁶ Ellis CN et al. Cyclosporine for plaque-type psoriasis. Results of a multidose, double-blind trial. *N Engl J Med.* 1991;324(5):277-84.

- ⁵⁷ Flytstrom I et al. Methotrexate vs. ciclosporin in psoriasis: effectiveness, quality of life and safety. A randomized controlled trial. *Br J Dermatol.* 2008;158(1):116-21.
- ⁵⁸ Gisondi P et al. Weight loss improves the response of obese patients with moderate-to-severe chronic plaque psoriasis to low-dose cyclosporine therapy: a randomized, controlled, investigator-blinded clinical trial. *Am J Clin Nutr.* 2008;88(5):1242-7.
- ⁵⁹ Grossman RM et al. A novel therapeutic approach to psoriasis with combination calcipotriol ointment and very low-dose cyclosporine: results of a multicenter placebo-controlled study. *J Am Acad Dermatol.* 1994;31(1):68-74.
- ⁶⁰ Heydendael VM et al. Methotrexate versus cyclosporine in moderate-to-severe chronic plaque psoriasis. *N Engl J Med.* 2003;349(7):658-65.
- ⁶¹ Laburte C et al. Efficacy and safety of oral cyclosporin A (CyA; Sandimmun) for long-term treatment of chronic severe plaque psoriasis. *Br J Dermatol.* 1994;130(3):366-75.
- ⁶² Meffert H et al. Low-dose (1.25 mg/kg) cyclosporin A: treatment of psoriasis and investigation of the influence on lipid profile. *Acta Derm Venereol.* 1997;77(2):137-41.
- ⁶³ Reitamo S et al. Efficacy of sirolimus (rapamycin) administered concomitantly with a subtherapeutic dose of cyclosporin in the treatment of severe psoriasis: a randomized controlled trial. *Br J Dermatol.* 2001;145(3):438-45.
- ⁶⁴ Shintani Y et al. Safety and efficacy of a fixed-dose cyclosporin microemulsion (100 mg) for the treatment of psoriasis. *J Dermatol.* 2011;38(10):966-72.
- ⁶⁵ Takahashi H et al. Application of 3 mg/kg of cyclosporine a (NEORAL) once daily is effective for severe and moderate psoriasis. [Japanese]. *Nishinohon Journal of Dermatology.* 2009;71(1):63-9.
- ⁶⁶ Thaci D et al. Body-weight-independent dosing of cyclosporine micro-emulsion and three times weekly maintenance regimen in severe psoriasis. A randomised study. *Dermatology.* 2002;205(4):383-8.
- ⁶⁷ Vena GA et al. Combined treatment with low-dose cyclosporine and calcipotriol/betamethasone dipropionate ointment for moderate-to-severe plaque psoriasis: a randomized controlled open-label study. *J Dermatolog Treat.* 2012;23(4):255-60.
- ⁶⁸ Yoon HS et al. A comparison of two cyclosporine dosage regimens for the treatment of severe psoriasis. *J Dermatolog Treat.* 2007;18(5):286-90.

Fumarsäureester

Recommendation		Strength of consensus	Comment
We recommend fumaric acid esters for the induction treatment.	↑ ↑	Consensus	Evidence and consensus based
We recommend fumaric acid esters for the long-term treatment.	↑ ↑	Consensus	Expert opinion
We recommend fumaric acid esters with a slow increase dosing regimen.	↑ ↑	Consensus	Expert opinion

Therapeutic combinations		Strength of consensus	Comments
Acitretin	○	Consensus	No evidence available
Adalimumab	○	Strong consensus	No evidence available
Ciclosporin	○	Consensus	No evidence available
Etanercept	○	Strong consensus	No evidence available
Infliximab	↓	Consensus	Expert opinion: increased risk of
Methotrexate	↓	Consensus	Expert opinion: increased risk of immunosuppression
Ustekinumab	○	Consensus	No evidence available

Evidenzbasis

- ⁷¹ Altmeyer PJ et al. Antipsoriatic effect of fumaric acid derivatives. Results of a multicenter double-blind study in 100 patients. *J Am Acad Dermatol.* 1994;30(6):977-81.
- ⁷² Fallah Arani S et al. Fumarates vs. methotrexate in moderate to severe chronic plaque

psoriasis: a multicentre prospective randomized controlled clinical trial. *Br J Dermatol.* 2011;164(4):855-61.

⁷³ Gollnick H et al. Topical calcipotriol plus oral fumaric acid is more effective and faster acting than oral fumaric acid monotherapy in the treatment of severe chronic plaque psoriasis vulgaris. *Dermatology.* 2002;205(1):46-53.

⁷⁴ Mrowietz U et al. Efficacy, safety, and quality of life effects of a novel oral formulation of dimethyl fumarate in patients with moderate to severe plaque psoriasis: Results of a phase 3 study (Abstract P2816) American Academy of Dermatology 64th Annual Meeting March 3-7, 2006. *J Am Acad Dermatol.* 2006;54(3 Suppl):Ab202.

⁷⁵ Mrowietz U et al. Dimethyl Fumarate (BG00012) as an Oral Therapy for Moderate to Severe Psoriasis: Results of a Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. Abstract 406. 35th Annual ESDR Meeting 22-24th September 2005, Tübingen, Germany. *J Invest Dermatol.* 2005;125(Suppl 1):A69.

⁷⁶ Nugteren-Huying WM et al. [Fumaric acid therapy in psoriasis; a double-blind, placebo-controlled study]. *Ned Tijdschr Geneesk.* 1990;134(49):2387-91.

⁷⁷ Nugteren-Huying WM et al. Fumaric acid therapy for psoriasis: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Am Acad Dermatol.* 1990;22(2 Pt 1):311-2

Methotrexat

Recommendation		Strength of consensus	Comment
We recommend MTX for the induction and long-term treatment.	↑↑	Strong consensus	Evidence and consensus based
Methotrexate can be given by oral or subcutaneous delivery. In general, a starting dose of 15 mg/week is used but individual dosages can range from 5 to 25 mg/week depending on individual factors.	Statement	Strong consensus	Expert opinion

Therapeutic combinations		Strength of consensus	Comments
Acitretin	↓	Strong consensus	Expert opinion: increased risk of hepatotoxicity possible
Adalimumab	↑	consensus	Expert opinion: combination widely used in rheumatology; combination with low-dose MTX (e. g., 7.5 to 10 mg/week) is likely sufficient to reduce formation of anti-drug antibodies (ADA) and increase trough levels of adalimumab
Ciclosporin	↓	Weak consensus	Expert opinion: increased risk of immunosuppression
Etanercept	↑	consensus	Evidence (additional benefit of adding MTX to etanercept ocompared to etanercept monotherapy) and consensus based
Fumaric acid esters	↓	Consensus	Expert opinion: increased risk of immunosuppression
Infliximab	↑	Consensus	Expert opinion: combination widely used in rheumatology; combination with low-dose MTX (e. g., 7.5 to 10 mg/week) is likely sufficient to reduce formation of anti-drug antibodies (ADA) and increase trough levels of infliximab
Ustekinumab	○	Consensus	No evidence available

Evidenzbasis

⁵⁷ Flytstrom I et al. Methotrexate vs. ciclosporin in psoriasis: effectiveness, quality of life and safety. A randomized controlled trial. *Br J Dermatol.* 2008;158(1):116-21

⁶⁰ Heydendael VM et al. Methotrexate versus cyclosporine in moderate-to-severe chronic plaque psoriasis. *N Engl J Med.* 2003;349(7):658-65.

⁷² Fallah Arani S et al. Fumarates vs. methotrexate in moderate to severe chronic plaque psoriasis: a multicentre prospective randomized controlled clinical trial. *Br J Dermatol.* 2011;164(4):855-61.

⁸⁶ Barker J et al. Efficacy and safety of infliximab vs. methotrexate in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: results of an open-label, active-controlled, randomized trial (RESTORE1). *Br J Dermatol.* 2011;165(5):1109-17.

⁸⁷ Chladek J et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of low-dose methotrexate in the treatment of psoriasis. *Br J Clin Pharmacol.* 2002;54(2):147-56.

⁸⁸ Dogra S et al. Efficacy and safety of systemic methotrexate in two fixed doses of 10 mg or 25 mg orally once weekly in adult patients with severe plaque-type psoriasis: a prospective, randomized, double-blind, dose-ranging study. *Clin Exp Dermatol.* 2012;37(7):729-34.

⁸⁹ Ho SG et al. Methotrexate versus traditional Chinese medicine in psoriasis: a randomized, placebo-controlled trial to determine efficacy, safety and quality of life. *Clin Exp Dermatol.* 2010;35(7):717-22.

⁹⁰ Revicki D et al. Impact of adalimumab treatment on health-related quality of life and other patient-reported outcomes: results from a 16-week randomized controlled trial in patients with moderate to severe plaque psoriasis. *Br J Dermatol.* 2008;158(3):549-57.

⁹¹ Saurat JH et al. Efficacy and safety results from the randomized controlled comparative study of adalimumab vs. methotrexate vs. placebo in patients with psoriasis (CHAMPION). *Br J Dermatol.* 2008;158(3):558-66.

Adalimumab

Recommendation		Strength of consensus	Comment
We recommend adalimumab as second line* medication for the induction and long-term treatment.	↑↑	Strong consensus	Evidence and consensus based
We recommend using adalimumab with an initial loading dose of 80 mg, week 1 40 mg followed by 40 mg every other week.	↑	Strong consensus	Expert opinion

* if phototherapy and conventional systemic agents were inadequate in response or if they are contraindicated or not tolerated

Therapeutic combinations		Strength of consensus	Comments
Acitretin	○	Consensus	No evidence available
Ciclosporin	↓	Consensus	Expert opinion: increased risk of immunosuppression
Fumaric acid esters	○	Strong consensus	No evidence available
Methotrexate	↑	Consensus	Expert opinion: combination widely used in rheumatology; combination with low-dose MTX (e. g., 7.5 to 10 mg/week is likely sufficient to reduce for-mation of ADA and increase trough levels of adalimumab
Ustekinumab	↓	Consensus	Expert opinion: increased risk of immunosuppression

Evidenzbasis

⁹⁰ Revicki D et al. Impact of adalimumab treatment on health-related quality of life and

other patient-reported outcomes: results from a 16-week randomized controlled trial in patients with moderate to severe plaque psoriasis. *Br J Dermatol.* 2008;158(3):549-57.

⁹¹ Saurat JH et al. Efficacy and safety results from the randomized controlled comparative study of adalimumab vs. methotrexate vs. placebo in patients with psoriasis (CHAMPION). *Br J Dermatol.* 2008;158(3):558-66.

¹⁰⁶ Asahina A et al. The Adalimumab M04-688 Study Group. Adalimumab in Japanese patients with moderate to severe chronic plaque psoriasis: efficacy and safety results from a Phase II/III randomized controlled study. *J Dermatol.* 2010;37(4):299-310.

¹⁰⁷ Kimball AB et al. Efficacy and safety of adalimumab among patients with moderate to severe psoriasis with co-morbidities: Subanalysis of results from a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial. *Am J Clin Dermatol.* 2011;12(1):51-62.

¹⁰⁸ Menter A et al. Adalimumab therapy for moderate to severe psoriasis: A randomized, controlled phase III trial. *J Am Acad Dermatol.* 2008;58(1):106-15.

¹⁰⁹ Thaci D et al. A phase IIIb, multicentre, randomized, double-blind, vehicle-controlled study of the efficacy and safety of adalimumab with and without calcipotriol/betamethasone topical treatment in patients with moderate to severe psoriasis: the BELIEVE study. *Br J Dermatol.* 2010;163(2):402-11.

¹¹⁰ Gordon KB et al. Clinical response to adalimumab treatment in patients with moderate to severe psoriasis: double-blind, randomized controlled trial and open-label extension study. *J Am Acad Dermatol.* 2006;55(4):598-606.

Etanercept

Recommendation		Strength of consensus	Comment
We recommend etanercept as second line* medication for the induction and long-term treatment.	↑↑	Strong consensus	Evidence and consensus based
In general, a starting dose of 50 mg once or twice weekly is used depending on individual factors.	Statement	Strong consensus	Expert opinion
For maintenance therapy 50 mg once weekly is a commonly used dose.	Statement	Strong consensus	Expert opinion

* if phototherapy and conventional systemic agents were inadequate in response or if they are contraindicated or not tolerated.

Therapeutic combinations		Strength of consensus	Comments
Acitretin	↑	Consensus	Expert opinion: good safety profile assumed, possibly increased efficacy
Ciclosporin	↓	Consensus	Expert opinion: increased risk of immunosuppression
Fumaric acid esters	o	Strong consensus	No evidence available
Methotrexate	↑	Consensus	Evidence (additional benefit of adding MTX to etanercept compared to etanercept monotherapy) and consensus based
Ustekinumab	↓	Consensus	Expert opinion: increased risk of immunosuppression

Evidenzbasis

³⁴ Caproni M et al. Serum levels of IL-17 and IL-22 are reduced by etanercept, but not by acitretin, in patients with psoriasis: a randomized-controlled trial. *J Clin Immunol.* 2009;29(2):210-4.

³⁶ Gisondi P et al. Combining etanercept and acitretin in the therapy of chronic plaque psoriasis: a 24-week, randomized, controlled, investigator-blinded pilot trial. *Br J Dermatol.* 2008;158(6):1345-9.

¹²³ Bagel J et al. Moderate to severe plaque psoriasis with scalp involvement: a randomized, double-blind, placebo-controlled study of etanercept. *J Am Acad Dermatol.*

2012;67(1):86-92.

¹²⁴ Crowley J et al. Health-related quality of life in patients with moderate to severe psoriasis: effects of treatment with abt-874 versus etanercept or placebo. (Abstract P3361). Conference: 69th Annual Meeting of the American Academy of Dermatology New Orleans, LA United States. Conference Start: 20110204 Conference End: 20110208. Conference Publication. *J Am Acad Dermatol*. 2011;64(2 Suppl 1):Ab160.

¹²⁵ Dauden E et al. Improvements in patient-reported outcomes in moderate-to-severe psoriasis patients receiving continuous or paused etanercept treatment over 54 weeks: the CRYSTEL study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2009;23(12):1374-82.

¹²⁶ De Vries A et al. An independent prospective randomized controlled trial comparing the efficacy and cost effectiveness of infliximab and etanercept in 'high need' patients with moderate to severe chronic plaque type psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2013;27:2.

¹²⁷ Gniadecki R et al. Self-reported health outcomes in patients with psoriasis and psoriatic arthritis randomized to two etanercept regimens. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2012;26(11):1436-43.

¹²⁸ Gordon KB et al. Clinical response in psoriasis patients discontinued from and then reinitiated on etanercept therapy.[Erratum appears in *J Dermatolog Treat*. 2006;17(3):192]. *J Dermatolog Treat*. 2006;17(1):9-17.

¹²⁹ Gottlieb A et al. Efficacy and safety results of ABT-874 versus etanercept and placebo in patients with moderate to severe chronic plaque psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 2011;1):AB159.

¹³⁰ Gottlieb AB et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the addition of methotrexate to etanercept in patients with moderate to severe plaque psoriasis. *Br J Dermatol*. 2012;167(3):649-57.

¹³¹ Gottlieb AB et al. Efficacy and safety of briakinumab vs. etanercept and placebo in patients with moderate to severe chronic plaque psoriasis. *Br J Dermatol*. 2011;165(3):652-60.

¹³² Gottlieb AB et al. A randomized trial of etanercept as monotherapy for psoriasis. *Arch Dermatol*. 2003;139(12):1627-32; discussion 32.

¹³³ Griffiths CE et al. Comparison of ustekinumab and etanercept for moderate-to-severe psoriasis. *N Engl J Med*. 2010;362(2):118-28.

¹³⁴ Krueger GG et al. Patient-reported outcomes of psoriasis improvement with etanercept therapy: results of a randomized phase III trial. *Br J Dermatol*. 2005;153(6):1192-9.

¹³⁵ Lebwohl MG et al. A randomized study to evaluate the efficacy and safety of adding topical therapy to etanercept in patients with moderate to severe plaque psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 2013;69(3):385-92.

¹³⁶ Leonardi CL et al. Etanercept as monotherapy in patients with psoriasis. *N Engl J Med*. 2003;349(21):2014-22.

¹³⁷ Ortonne JP et al. Efficacy and safety of continuous versus paused etanercept treatment in patients with moderate-to-severe psoriasis over 54 weeks: The CRYSTEL study. *Expert Rev Dermatol*. 2008;3(6):657-65.

¹³⁸ Papp KA et al. A global phase III randomized controlled trial of etanercept in psoriasis: safety, efficacy, and effect of dose reduction. *Br J Dermatol*. 2005;152(6):1304-12.

¹³⁹ Sterry W et al. Comparison of two etanercept regimens for treatment of psoriasis and psoriatic arthritis: PRESTA randomised double blind multicentre trial. *BMJ*. 2010;340:c147.

¹⁴⁰ Strober B et al. ABT-874 versus etanercept and placebo in patients with moderate to severe chronic plaque psoriasis: Efficacy and safety results. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2010;24(Suppl 4):10-1.

¹⁴¹ Strober BE et al. Efficacy and safety results from a phase III, randomized controlled trial comparing the safety and efficacy of briakinumab with etanercept and placebo in patients with moderate to severe chronic plaque psoriasis. *Br J Dermatol*. 2011;165(3):661-8.

¹⁴² Strohal R et al. The efficacy and safety of etanercept when used with as-needed adjunctive topical therapy in a randomised, double-blind study in subjects with moderate-to-severe psoriasis (the PRISTINE trial). *J Dermatolog Treat*. 2013;24(3):169-78.

¹⁴³ Tying S et al. Long-term safety and efficacy of 50 mg of etanercept twice weekly in patients with psoriasis. *Arch Dermatol*. 2007;143(6):719-26.

¹⁴⁴ Tying S et al. Etanercept and clinical outcomes, fatigue, and depression in psoriasis: double-blind placebo-controlled randomised phase III trial. *Lancet*. 2006;367(9504):29-35.

¹⁴⁵ van de Kerkhof PC et al. Once weekly administration of etanercept 50 mg is efficacious and well tolerated in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: a randomized controlled trial with open-label extension. *Br J Dermatol.* 2008;159(5):1177-85.

¹⁴⁶ Langley RG et al. Secukinumab in plaque psoriasis--results of two phase 3 trials. *N Engl J Med.* 2014;371(4):326-38.

Infliximab

Recommendation		Strength of consensus	Comment
We recommend infliximab as second line* medication for the induction and long-term treatment.	↑↑	Strong consensus	Evidence and consensus based
We recommend using infliximab 5 mg/kg bodyweight continuously every eight weeks during long-term treatment.	↑↑	Strong consensus	Evidence and consensus based

* if phototherapy and conventional systemic agents were inadequate in response or if they are contraindicated or not tolerated.

Therapeutic combinations		Strength of consensus	Comments
Acitretin	○	Consensus	No evidence available
Ciclosporin	↓	Consensus	Expert opinion: increased risk of immunosuppression
Fumaric acid esters	↓	Strong consensus	Expert opinion: increased risk of immunosuppression, lymphocytopenia
Methotrexate	↑	Consensus	Expert opinion: combination widely used in rheumatology; combination with low-dose MTX (e. g., 7.5 to 10 mg/week is likely sufficient to reduce formation of ADA and increase trough levels of infliximab)
Ustekinumab	↓	Consensus	Expert opinion: increased risk of immunosuppression

Evidenzbasis

⁸⁶ Barker J et al. Efficacy and safety of infliximab vs. methotrexate in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: results of an open-label, active-controlled, randomized trial (RESTORE1). *Br J Dermatol.* 2011;165(5):1109-17.

¹²⁶ De Vries A et al. An independent prospective randomized controlled trial comparing the efficacy and cost effectiveness of infliximab and etanercept in 'high need' patients with moderate to severe chronic plaque type psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2013;27:2.

¹⁵² Reich K et al. Infliximab induction and maintenance therapy for moderate-to-severe psoriasis: a phase III, multicentre, double-blind trial. *Lancet.* 2005;366(9494):1367-74.

¹⁵⁵ Chaudhari U et al. Efficacy and safety of infliximab monotherapy for plaque-type psoriasis: a randomised trial. *Lancet.* 2001;357(9271):1842-7.

¹⁵⁶ Feldman SR, Gordon KB, Bala M et al. Infliximab treatment results in significant improvement in the quality of life of patients with severe psoriasis: a double-blind placebo-controlled trial. *Br J Dermatol.* 2005;152(5):954-60.

¹⁵⁷ Feldman SR et al. Infliximab improves health-related quality of life in the presence of comorbidities among patients with moderate-to-severe psoriasis. *Br J Dermatol.* 2008;159(3):704-10.

¹⁵⁸ Gottlieb AB et al. Infliximab induction therapy for patients with severe plaque-type psoriasis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Am Acad Dermatol.* 2004;51(4):534-42.

¹⁵⁹ Menter A et al. A randomized comparison of continuous vs. intermittent infliximab

maintenance regimens over 1 year in the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis. J Am Acad Dermatol. 2007;56(1):31.e1-15.

¹⁶⁰ Reich K et al. Improvement in quality of life with infliximab induction and maintenance therapy in patients with moderate-to-severe psoriasis: a randomized controlled trial. Br J Dermatol. 2006;154(6):1161-8.

¹⁶¹ Torii H et al. Japanese Infliximab Study i. Infliximab monotherapy in Japanese patients with moderate-to-severe plaque psoriasis and psoriatic arthritis. A randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter trial. J Dermatol Sci. 2010;59(1):40-9.

¹⁶² Yang HZ et al. Infliximab monotherapy for Chinese patients with moderate to severe plaque psoriasis: a randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter trial. Chin Med J. 2012;125(11):1845-51.

Ustekinumab

Recommendation		Strength of consensus	Comment
We recommend ustekinumab as second line* medication for the induction and long-term treatment.	↑↑	Strong consensus	Evidence and consensus based
We suggest using 45 mg for patients with a bodyweight of ≤ 100 kg and 90 mg ustekinumab for patients with a body weight of > 100 kg.	↑	Strong consensus	Evidence and consensus based

* if phototherapy and conventional systemic agents were inadequate in response or if they are contraindicated or not tolerated (the label currently states: if PUVA or other systemic therapies including ciclosporin, methotrexate were inadequate in response or if they are contraindicated or not tolerated). No strong consensus on definition of 'second line' for usteki-numab was achieved, the definition passed with 'weak consensus' (55%).

Therapeutic combinations		Strength of consensus	Comments
Acitretin	○	Consensus	No evidence available
Adalimumab	↓	Consensus	Expert opinion: increased risk of immunosuppression
Ciclosporin	↓	Consensus	Expert opinion: increased immunosuppression, anecdotal evidence of increased toxicity
Etanercept	↓	Consensus	Expert opinion: increased risk of immunosuppression
Fumaric acid esters	○	Consensus	No evidence available
Infliximab	↓	Consensus	Expert opinion: increased risk of immunosuppression
Methotrexate	○	Consensus	No evidence available

Evidenzbasis

¹³³ Griffiths CE et al. Comparison of ustekinumab and etanercept for moderate-to-severe psoriasis. N Engl J Med. 2010;362(2):118-28.

¹⁷³ Igarashi A et al. Japanese Ustekinumab Study G. Efficacy and safety of ustekinumab in Japanese patients with moderate-to-severe plaque-type psoriasis: long-term results from a phase 2/3 clinical trial. J Dermatol. 2012;39(3):242-52.

¹⁷⁴ Leonardi CL et al. Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 76-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 1).[Erratum appears in Lancet. 2008 May 31;371(9627):1838]. Lancet. 2008;371(9625):1665-74.

¹⁷⁵ Papp KA et al. Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 52-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 2). Lancet. 2008;371(9625):1675-84.

¹⁷⁶ Tsai TF et al. Efficacy and safety of ustekinumab for the treatment of moderate-to-severe psoriasis: a phase III, randomized, placebo-controlled trial in Taiwanese and

	<p>Korean patients (PEARL). J Dermatol Sci. 2011;63(3):154-63.</p> <p>¹⁷⁷ Zhu X et al. Efficacy and safety of ustekinumab in Chinese patients with moderate to severe plaque-type psoriasis: results from a phase 3 clinical trial (LOTUS). J Drugs Dermatol. 2013;12(2):166-74.</p> <p>¹⁷⁸ Janssen-Cilag International NV. Summary of product characteristics STELARA® 90 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze. As of March 2014. Janssen-Cilag International NV, Beerse, Belgium. License number: EU/1/08/494/004. 2014.</p> <p>¹⁷⁹ Janssen-Cilag International NV. Summary of product characteristics STELARA® 45 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze. As of March 2014. Janssen-Cilag International NV, Beerse, Belgium. License number: EU/1/08/494/003. 2014.</p>
<p>Sánchez-Regaña M et al., 2014 [26].</p> <p>Evidence-Based Guidelines of the Spanish Psoriasis Group on the Use of Biologic Therapy in Patients With Psoriasis in Difficult-to-Treat Sites (Nails, Scalp, Palms, and Soles)</p>	<p>Consensus Document: Spanish Psoriasis Group of the Spanish Academy of Dermatology and Venerology</p> <p>“The Spanish Psoriasis Group of the Spanish Academy of Dermatology and Venereology (AEDV) has published an update of their evidence-based guidelines on the treatment of psoriasis with biologic agents. To complement those guidelines, this article reviews the scientific evidence available on the treatment of psoriasis in difficult-to-treat sites, such as the nails, scalp, palms and soles.”</p> <hr/> <p>Methodik</p> <p>Recherche in PubMed(MEDLINE), Englisch und Spanisch, cut-off date: 07.09.2013</p> <p>LoE und GoR (siehe Anhang zu dieser Synopse)</p> <p>Sonstige Hinweise:</p> <p>Col: Manuel Sánchez-Regaña, Isabel Belinchón, José Manuel Carrascosa, Carlos Ferrándiz, David Vidal, Ricardo Ruiz and Eduardo Fonseca have participated in clinical trials, acted as consultants, and/or have received lecture fees or grants to attend training events from one or more of the following pharmaceutical companies: Abbvie (formerly Abbott), Janssen, MSD, and Pfizer. Esteban Daudén has received or is currently receiving grants, funding, or honoraria in respect of diverse activities (advisory board membership, consultancy work, research, participation in clinical trials, and lectures) from the following pharmaceutical companies: Abbvie (Abbott), Amgen, Astellas, Biogen, Centocor Ortho Biotech Inc., Galderma, Glaxo, Janssen-Cilag, Leo Pharma, MSD, Pfizer, Novartis, Stiefel and Celgene.</p> <hr/> <p>Freitext/Empfehlungen/Hinweise</p> <p>Nail Psoriasis</p> <p>Levels of evidence: <u>Infliximab</u> is a good treatment for nail psoriasis (grade of recommendation, A; level of evidence, I).</p> <p>Levels of evidence: <u>Etanercept</u> is a good treatment for nail psoriasis (grade of recommendation, A; level of evidence, I).</p> <p>Levels of evidence: <u>Adalimumab</u> is a good treatment for nail psoriasis (grade of recommendation, A; level of evidence, I).</p> <p>Levels of evidence: <u>Ustekinumab</u> is a good treatment for nail psoriasis (grade of recommendation, A; level of evidence, I).</p> <p>Scalp Psoriasis</p>

	<p>Levels of evidence: <u>Infliximab</u> is a good treatment for scalp psoriasis (grade of recommendation, A; level of evidence, I).</p> <p>Levels of evidence: <u>Etanercept</u> is a good treatment for scalp psoriasis (grade of recommendation, A; level of evidence, I).</p> <p>Levels of evidence: <u>Adalimumab</u> appears to be effective in the treatment of scalp psoriasis (grade of recommendation: B; level of evidence, I).</p> <p>Levels of evidence: <u>Ustekinumab</u> may be useful in the treatment of scalp psoriasis (grade of recommendation, C; level of evidence, III).</p> <p>Palmoplantar Psoriasis</p> <p>Levels of evidence: <u>Infliximab</u> is a good treatment for palmoplantar psoriasis (grade of recommendation: A; level of evidence, I).</p> <p>Levels of evidence: <u>Etanercept</u> is a good treatment for palmoplantar pustular psoriasis (grade of recommendation, A; level of evidence, I).</p> <p>Levels of evidence: <u>Ustekinumab</u> has been shown to be moderately effective in the treatment of palmoplantar psoriasis (grade of recommendation, B; level of evidence, II-III).</p> <p>Levels of evidence: <u>Adalimumab</u> is effective in the treatment of palmoplantar psoriasis (grade of recommendation: A; level of evidence, I).</p> <p>Die Evidenzbasis zu den einzelnen Indikationen bzw. Arzneimitteln ist in den jeweiligen Abschnitten von den Autoren aufgeführt.</p>
<p>National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE), 2012 [21].</p> <p>Assessment and management of psoriasis (NICE Clinical Guidelines No. 153)</p>	<p>Fragestellung</p> <p>In people with psoriasis (all types), what are the clinical effectiveness, safety, tolerability and cost effectiveness of BBUVB, NBUVB and PUVA compared with each other or placebo/no treatment?</p> <p>In people with psoriasis (all types), what are the clinical effectiveness, safety, tolerability and cost effectiveness of acitretin plus UVB (NBUVB and BBUVB) and acitretin plus PUVA compared with their monotherapies and compared with each other?</p> <p>In people with psoriasis (all types), what are the clinical effectiveness, safety, tolerability and cost effectiveness of UVB (NBUVB or BBUVB) combined with dithranol, coal tar or vitamin D and vitamin D analogues compared with UVB alone or topical therapy alone?</p> <p>In people with psoriasis (all types), what are the clinical effectiveness, safety, tolerability and cost effectiveness of systemic methotrexate, ciclosporin and acitretin compared with each other or with placebo?</p> <p>...</p> <p>In people with chronic plaque psoriasis eligible to receive biologics, if the first biological fails, which is the next effective, safe and cost effective strategy?</p> <p>...</p> <p>Methodik</p> <p>Grundlage der Leitlinie: NICE Guidelines Manual 2009 (Formulierung klinischer Fragestellungen und Endpunkte a priori, systematische Recherchen, Bewertung der Literatur anhand GRADE, Konsensusprozess ohne Beschreibung formaler Verfahren)</p>

	<p>Suchzeitraum: bis 8. März 2012</p> <p>LoE: nach GRADE, GoR: Formulierung</p> <p>Sonstige methodische Hinweise</p> <ul style="list-style-type: none"> • The National Clinical Guideline Centre was commissioned by the National Institute for Health and Clinical Excellence to undertake the work on this guideline. • <i>Col declared</i>
	<p>Freitext/Empfehlungen/Hinweise</p> <p>“None of the interventions, with the exception of topical calcipotriol, potent steroids (for those over 1 year of age) and acitretin, are licensed for use in psoriasis in children and there is little or no evidence in children.”</p> <p>Topical therapy</p> <p>General recommendations</p> <p>25. Offer people with psoriasis topical therapy as first-line treatment.</p> <p>Offer second- or third-line treatment options (phototherapy or systemic therapy) at the same time when topical therapy alone is unlikely to adequately control psoriasis, such as:</p> <ul style="list-style-type: none"> - extensive disease (for example more than 10% of body surface area affected) or - at least ‘moderate’ on the static Physician’s Global Assessment or - where topical therapy is ineffective, such as nail disease. <p>Phototherapy (broad- or narrow-band (UVB) light and PUVA)</p> <p>60. Offer narrowband ultraviolet B (UVB) phototherapy to people with plaque or guttate-pattern psoriasis that cannot be controlled with topical treatments alone. Treatment with narrowband UVB phototherapy can be given 3 or 2 times a week depending on patient preference. Tell people receiving narrowband UVB that a response may be achieved more quickly with treatment 3 times a week.</p> <p>61. Offer alternative second- or third-line treatment when:</p> <ul style="list-style-type: none"> - narrowband UVB phototherapy results in an unsatisfactory response or is poorly tolerated or - there is a rapid relapse following completion of treatment (rapid relapse is defined as greater than 50% of baseline disease severity within 3 months) or - accessing treatment is difficult for logistical reasons (for example, travel, distance, time off work or immobility) or - the person is at especially high risk of skin cancer. <p>Systemic nonbiological therapy</p> <p>81. Offer systemic non-biological therapy to people with any type of psoriasis if:</p>

- it cannot be controlled with topical therapy **and**
- it has a significant impact on physical, psychological or social wellbeing **and**
- one or more of the following apply:
 - psoriasis is extensive (for example, more than 10% of body surface area affected or a Psoriasis Area and Severity Index (PASI) score of more than 10) or
 - psoriasis is localised and associated with significant functional impairment and/or high levels of distress (for example severe nail disease or involvement at high-impact sites) or
 - phototherapy has been ineffective, cannot be used or has resulted in rapid relapse (rapid relapse is defined as greater than 50% of baseline disease severity within 3 months).

Choice of drugs

82. Offer methotrexate^{gg} as the first choice of systemic agent for people with psoriasis who fulfil the criteria for systemic therapy (see recommendation 81) except in the circumstances described in recommendations 84 and 92.

84. Offer ciclosporin^{hh} as the first choice of systemic agent for people who fulfil the criteria for systemic therapy (see recommendation 81) and who:

- need rapid or short-term disease control (for example a psoriasis flare) **or**
- have palmoplantar pustulosis **or**
- are considering conception (both men and women) and systemic therapy cannot be avoided.

85. Consider changing from methotrexate to ciclosporin (or vice-versa) when response to the first-choice systemic treatment is inadequate.

86. Consider acitretin for adults, and in exceptional cases only for children and young people, in the following circumstances:

- if methotrexate and ciclosporin are not appropriate or have failed **or**
- for people with pustular forms of psoriasis.

^{gg} At the time of publication (October 2012), methotrexate did not have UK marketing authorisation for this indication in children and young people. The prescriber should follow relevant professional guidance, taking full responsibility for the decision. The patient (or their parent or carer) should provide informed consent, which should be documented. See the General Medical Council's Good practice in prescribing medicines – guidance for doctors for further information.

^{hh} At the time of publication (October 2012), ciclosporin did not have UK marketing authorisation for this indication in children and young people under 16 years of age. The prescriber should follow relevant professional guidance, taking full responsibility for the decision. The patient (or their parent or carer) should provide informed consent, which should be documented. See the General Medical Council's Good practice in prescribing medicines – guidance for doctors for further information.

Systemic biological therapy

...

Adalimumab

The recommendations in this section are from Adalimumab for the treatment of adults with psoriasis (NICE technology appraisal guidance 146).

100. Adalimumab is recommended as a treatment option for adults with plaque psoriasis for whom anti-tumour necrosis factor (TNF) treatment is being considered and when the following criteria are both met.

- The disease is severe as defined by a total PASI of 10 or more and a DLQI of more than 10.
- The psoriasis has not responded to standard systemic therapies including ciclosporin, methotrexate and PUVA; or the person is intolerant of, or has a contraindication to, these treatments.

101. Adalimumab should be discontinued in people whose psoriasis has not responded adequately at 16 weeks. An adequate response is defined as either:

- 75% reduction in the PASI score (PASI 75) from when treatment started or
- 50% reduction in the PASI score (PASI 50) and a five-point reduction in DLQI from start of treatment.

Etanercept

The recommendations in this section are from Etanercept and efalizumab for the treatment of adults with psoriasis (NICE technology appraisal guidance 103).

102. Etanercept, within its licensed indications, administered at a dose not exceeding 25 mg twice weekly is recommended for the treatment of adults with plaque psoriasis only when the following criteria are met.

- The disease is severe as defined by a total PASI of 10 or more and a DLQI of more than 10.
- The psoriasis has failed to respond to standard systemic therapies including ciclosporin, methotrexate and PUVA; or the person is intolerant to, or has a contraindication to, these treatments.

103. Etanercept treatment should be discontinued in patients whose psoriasis has not responded adequately at 12 weeks. Further treatment cycles are not recommended in these patients. An adequate response is defined as either:

- a 75% reduction in the PASI score from when treatment started (PASI 75) or
- a 50% reduction in the PASI score (PASI 50) and a five-point reduction in DLQI from when treatment started.

Infliximab

The recommendations in this section are from Infliximab for the treatment of adults with psoriasis (NICE technology appraisal guidance 134).

104. Infliximab, within its licensed indications, is recommended as a treatment option for adults with plaque psoriasis only when the following criteria are met.

- The disease is very severe as defined by a total PASI of 20 or more and a DLQI of more than 18.
- The psoriasis has failed to respond to standard systemic therapies such as ciclosporin, methotrexate or PUVA, or the person is intolerant to or has a contraindication to these treatments.

105. Infliximab treatment should be continued beyond 10 weeks only in people whose psoriasis has shown an adequate response to treatment within 10 weeks. An adequate response is defined as either:

- a 75% reduction in the PASI score from when treatment started (PASI 75) or
- a 50% reduction in the PASI score (PASI 50) and a five-point reduction in the DLQI from when treatment started.

Ustekinumab

The recommendations in this section are from Ustekinumab for the treatment of adults with moderate to severe psoriasis (NICE technology appraisal guidance 180).

106. Ustekinumab is recommended as a treatment option for adults with plaque psoriasis when the following criteria are met.

- The disease is severe, as defined by a total PASI score of 10 or more and a DLQI score of more than 10.
- The psoriasis has not responded to standard systemic therapies, including ciclosporin, methotrexate and PUVA, or the person is intolerant of or has a contraindication to these treatments.
- The manufacturer provides the 90 mg dose (two 45 mg vials) for people who weigh more than 100 kg at the same total cost as for a single 45 mg vial.

107. Ustekinumab treatment should be stopped in people whose psoriasis has not responded adequately by 16 weeks after starting treatment. An adequate response is defined as either:

- a 75% reduction in the PASI score (PASI 75) from when treatment started or
- a 50% reduction in the PASI score (PASI 50) and a five-point reduction in the DLQI score from when treatment started.

Changing to an alternative biological drug

108. Consider changing to an alternative biological drug in adults if:

- the psoriasis does not respond adequately to a first biological drug as defined in NICE technology appraisals^{jj} (at 10 weeks after starting treatment for infliximab, 12 weeks for etanercept, and 16 weeks for adalimumab and ustekinumab; primary failure) or

	<ul style="list-style-type: none"> • the psoriasis initially responds adequately but subsequently loses this response, (secondary failure) or • the first biological drug cannot be tolerated or becomes contraindicated. <p>ii NICE technology appraisals 103, 134, 146 and 180.</p>
<p>Paul C et al., 2012 [23].</p> <p>Evidence-based recommendations on topical treatment and phototherapy of psoriasis: systematic review and expert opinion of a panel of dermatologists</p>	<p>“In November 2010, the 11 psoriasis experts from the scientific committee (CP, SA, FA, HB, BC, PJ, DJ, MLM, LM, MAR, JPO) selected nine clinically relevant questions regarding topical treatments and phototherapy of psoriasis (Table 1). These questions were generated using a Delphi voting process.”</p> <p>Fragestellungen</p> <p>Q1 - What is the respective efficacy of NB-UVB and PUVA (Psoralen + UVA Light)] in the treatment of adult psoriasis?</p> <p>...</p> <p>Q4 - What are the optimal treatment modalities with topical corticosteroids in psoriasis?</p> <p>...</p> <p>Q8 - What is the level of compliance with topical treatments in psoriasis?</p> <hr/> <p>The Population was defined as adult with psoriasis, and Interventions, Comparisons and Outcomes were specifically defined for each question.</p> <p>Methodik</p> <p>Grundlage der Leitlinie: systematische Evidenzrecherche und Evidenzbewertung, formale Konsensusprozesse (Delphi Methode) beschrieben</p> <p>Suchzeitraum: November 2010</p> <p>LoE: defined by the Oxford Centre for Evidence-Based Medicine</p> <p>GoR: according to the Oxford Levels of Evidence, level of agreement was measured on a 10-point visual analogue scale (1 = no agreement; 10 = full agreement).</p> <p>Sonstige methodische Hinweise</p> <p>Conflicts of interest: All the authors have been paid consultants of Abbott. In addition C. Paul has been investigator and consultant for Janssen-Cilag, Leo, Novartis and Wyeth. H. Bachelez has been paid for consulting activities for Centocor, Janssen- Cilag, Leo Pharma, Novartis, Pfizer, and Schering-Plough. B. Cribier has been paid for consulting activities for Pfizer, for redaction activities by Leo Pharma and Janssen Cilag and speaker for Pfizer, Leo Pharma and Schering Plough. D. Jullien has been consultant for Merck, Janssen-Cilag, Novartis, Pfizer, and Schering-Plough/MSD. J.P. Ortonne has been investigator, speaker and advisor for Schering-Plough/MSD, Abbott, Merck Serono, Centocor, Pfizer, Janssen Cilag, Pierre Fabre, Galderma, Leo Pharma, Meda. L. Misery has been a paid consultant of Novartis, Janssen-Cilag, Leo Pharma, Pfizer and Pierre Fabre. M.A. Richard has been investigator and consultant for Janssen-Cilag, Novartis, Pfizer.</p> <p>Funding sources: Abbott France provided financial support for publication</p>

but took no further part in the project. The authors have no financial interest in the subject matter or materials discussed in the manuscript.

Freitext/Empfehlungen/Hinweise

Recommendations

1. PUVA is more effective than NB-UVB. It has a response rate of approximately 80% compared with 70% for NB-UVB (grade A). However, NB-UVB is preferred because of higher convenience except for very thick plaques (grade D).
2. The optimal treatment regimen for phototherapy is 2–3 sessions per week (grade A).
3. Between 20 and 30 treatment sessions are generally required for clearance (grade A). An absence of improvement after 30 sessions is considered a treatment failure (grade D).
4. The starting UV dose and increases in dosage are defined according to phototype and tolerability (grade A).
5. Topical treatments should not be applied less than 30 min before a phototherapy session (grade D).

Expert's agreement (mean): 8.80/10

The risk of skin cancer is significantly increased with PUVA and there is a theoretical risk with NB-UVB (grade B).

The number of cumulative (PUVA/NB-UVB) sessions during a lifetime must not exceed 250–300 (grade D).

Expert's agreement (mean): 8.50/10

Freitext/Empfehlungen/Hinweise

Therapieempfehlungen (Algorithmus siehe Anhang dieser Synopse)

Die Evidenzbasis zu den einzelnen Indikationen bzw. Therapien ist in den jeweiligen Abschnitten in der Leitlinie aufgeführt.

6. Phototherapie

UV-B und PUVA werden zur Induktionstherapie bei mittelschwerer und schwerer Psoriasis vulgaris vor allem bei großflächiger Erkrankung empfohlen. (↑↑)

Trotz der besseren Wirksamkeit von PUVA im Vergleich zur reinen UV-B-Therapie kann auf Grund der besseren Praktikabilität und auf Grund des geringeren Malignitätsrisikos eine Schmalspektrum UVB-Therapie als Phototherapie der ersten Wahl empfohlen werden. (↑)

Der Einsatz des Excimer Lasers kann für die gezielte Behandlung einzelner psoriatischer Plaques empfohlen werden. (↑)

Eine Kombination mit topischem Vitamin D3-Derivaten kann zur Verbesserung der Ansprechrate empfohlen werden. (↑)

Die übliche Kombination mit Dithranol und Kortikoiden kann nur auf Grund klinischer Erfahrung empfohlen werden, nicht aber aufgrund der Datenlage. (↑)

Wegen der geringen Praktikabilität und der Assoziation langfristiger unerwünschter Wirkungen mit der kumulativen UV-Dosis kann die Phototherapie nicht für Langzeitbehandlungen empfohlen werden. (↓)

7. Systemische Therapie

Adalimumab wird zur Induktionstherapie für Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Psoriasis vulgaris empfohlen, vor allem wenn andere Therapieformen keinen ausreichenden Therapieerfolg gezeigt haben, unverträglich oder kontraindiziert sind (↑↑).

Ciclosporin kann vor allem zur Induktionstherapie bei mittelschwerer bis schwerer Psoriasis vulgaris empfohlen werden (↑).

Eine Kombination von Ciclosporin mit topischen Präparaten zur Behandlung der Psoriasis vulgaris kann empfohlen werden (↑).

Etanercept wird in der Dosierung von 2x50 mg zur Induktionstherapie für Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Psoriasis vulgaris empfohlen, vor allem wenn andere Therapieformen keinen ausreichenden Therapieerfolg gezeigt haben, unverträglich oder kontraindiziert sind (↑↑).

In der Dosierung von 1 x 50 mg oder 2 x 25 mg kann eine Anwendung zur Induktionstherapie empfohlen werden (↑).

Kommentar: Im Rahmen der Konsensuskonferenz konnte kein starker Konsens (>75 %) bezüglich der Therapieempfehlung für Etanercept erzielt werden. Die Empfehlung erfolgte daher mit einem Mehrheitsvotum von 62 % der Experten. Alternativ wurde für die Formulierung „kann empfohlen werden“ (2 x 50 mg) sowie „kann erwogen werden“ (1 x 50 oder 2 x 25) gestimmt. Grund der Diskussion war die initial im Vergleich zu den anderen Biologics niedrigere Wirksamkeit von Etanercept mit einem Erreichen der maximalen Wirksamkeit erst nach der Induktionsphase.

Die Behandlung mit Fumarsäureestern kann als Induktionstherapie der mittelschweren bis schweren Psoriasis vulgaris bei Erwachsenen empfohlen werden (↑).

Infliximab wird zur Induktionstherapie für Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Psoriasis vulgaris empfohlen, vor allem wenn andere Therapieformen keinen ausreichenden Therapieerfolg gezeigt haben, unverträglich oder kontraindiziert sind (↑↑).

MTX kann zur Induktionstherapie der mittelschweren bis schweren Psoriasis vulgaris empfohlen werden (↑).

Acitretin kann in niedriger Dosis für eine Monotherapie auf Grund mangelnder Wirksamkeit nicht empfohlen werden (↓).

Acitretin kann bei gebärfähigen Frauen mit Plaque-Psoriasis nicht empfohlen werden (↓).

Ustekinumab wird zur Induktionstherapie bei erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Psoriasis vulgaris empfohlen, vor allem

	wenn andere Therapieformen keinen ausreichenden Therapieerfolg gezeigt haben, unverträglich oder kontraindiziert sind (↑↑).
Papp K et al., 2011 [22]. Canadian guidelines for the management of plaque psoriasis: overview	Fragestellung “The Guidelines offer treatment recommendations for mild and moderate to severe body psoriasis, as well as for psoriasis affecting specific areas of the skin, such as the facial, flexural, and genital areas; nails; scalp; and palms and soles.”
	Methodik Grundlage der Leitlinie: systematische Evidenzrecherche und -bewertung, keine Konsensusprozesse beschrieben Suchzeitraum: 1980 – 02/2008 LoE/GoR (siehe Anhang zu dieser Synopse) Sonstige methodische Hinweise <ul style="list-style-type: none"> • Col of all Committee members declared • Financial assistance for the development of these Guidelines was generously provided by the following sponsors (in alphabetical order): Abbott Laboratories, Limited; Amgen Canada Inc.; Astellas Pharma Canada, Inc.; EMD Serono Canada Inc.; Galderma Canada Inc.; Isotechnika Inc.; Janssen-Ortho Inc.; LEO Pharma Inc.; Schering-Plough Canada Inc.; and Wyeth.
	Freitext/Empfehlungen/Hinweise Therapeutic options for ameliorating moderate to severe plaque psoriasis (alphabetical list, grouped by class) Evidenzbasis siehe Papp K et al. (2011) Tabelle 5, Seite 214-216) Oral systemic agent <u>Acitretin</u> : Retinoid drug; highly teratogenic and strictly contraindicated in pregnancy. Not to be used in women of childbearing age unless they are able and willing to use contraception for 3 years after discontinuing acitretin - Rarely used as monotherapy, but often combined with topical agents such as potent corticosteroids, or with other therapeutics to allow for more rapid/complete control, with reduced exposure to the other therapeutic (LoE 1-) <u>Cyclosporine</u> : Immunosuppressive drug; leads to cumulative renal toxicity; can exacerbate hypertension and hypertriglyceridemia - Can be highly effective in severe disease, but best employed intermittently, rather than for continuous long-term use (LoE 1++) <u>Methotrexate</u> : Immunomodulatory and anti-proliferative drug, often chosen for long-term management - Use is limited by risk of liver toxicity and the requirement for ongoing monitoring of liver function. Sometimes

	<p>administered with folate supplement to reduce systemic toxicity (LoE 1+)</p> <p>Biologic agents</p> <p><u>Adalimumab</u>: Targets TNF-α. Safety profile, primarily based on record of use in rheumatoid and psoriatic arthritis, suggests some overlap in adverse events with other TNF-α antagonists - Approved for use in psoriatic arthritis as well as psoriasis. Appears to be appropriate for long-term continuous use (LoE 1++)</p> <p><u>Etanercept</u>: Targets TNF-α; may be associated with risk of infections, demyelinating disorders, and reactivation of latent TB or melanoma - Approved for use in psoriatic arthritis as well as psoriasis. Appropriate for long-term continuous use (LoE 1++)</p> <p><u>Infliximab</u>: Targets TNF-α. Highly effective on initial exposure, even in severe, acute flares. Variable efficacy following reinitiation or beyond the first year of continuous treatment. - Associated with infusion reactions and risk of infections, demyelinating disorders, and reactivation of latent TB or tumour. - Approved for use in psoriatic arthritis as well as psoriasis (LoE 1++)</p> <p>Photo(chemo)therapeutic methods</p> <p><u>UVA with psoralen (PUVA)</u>: Psoralen may be administered orally or by immersion of affected areas in a psoralen solution, prior to irradiation with UVA (oral versus bath PUVA). Associated with cumulative risk of non-melanoma skin cancer, primarily squamous cell carcinoma. May be combined with other agents in suitable patients to reduce UV exposure (LoE 2++)</p> <p><u>UVB</u>: Broadband UVB has been used for decades; now often applied using narrowband irradiation at 311 nm, a more effective option. Less durable remission than with PUVA but believed to have a more benign safety profile. May be combined with topical, systemic, or biologic agents for more rapid and more complete control, potentially reducing exposure to both UV light and other therapeutic agents (LoE 2++)</p>
<p>Paul C et al., 2011 [24]. Evidence-based recommendations on conventional systemic treatments in psoriasis: systematic review and expert</p>	<p>Fragestellungen</p> <p>Q1 - What are the optimal prescription and administration modalities for using MTX in adult plaque-type psoriasis? ...</p> <p>Q4 - What are the optimal prescription modalities of cyclosporin in plaque-type psoriasis in adults? ...</p> <p>Q7 - What are the practical and optimal treatment modalities of acitretin in adult plaque psoriasis?</p> <hr/> <p>Methodik</p> <p>Grundlage der Leitlinie: systematische Evidenzrecherche und -bewertung, formale Konsensusprozesse (Delphi Methode) beschrieben Suchzeitraum: bis 2009</p>

<p>opinion of a panel of dermatologists</p>	<p>LoE: defined by the Oxford Centre for Evidence-Based Medicine</p> <p>GoR: according to the Oxford Levels of Evidence, level of agreement was measured on a 10-point visual analogue scale (1 = no agreement; 10 = full agreement)</p> <p>Sonstige methodische Hinweise</p> <p>Col: All the authors have been paid consultants of Abbott. In addition, C. Paul has been investigator and consultant for Novartis and Wyeth. H. Bachelez has been paid for consulting activities for Centocor, Janssen-Cilag, Leo Pharma, Novartis, Pfizer and Schering-Plough. L. Misery has been a paid consultant of Novartis, Janssen-Cilag, Leo Pharma, Pfizer and Pierre Fabre. MA Richard has consulting activities for Janssen-Cilag, Novartis, Pfizer and talking for Janssen-Cilag, Leo Pharma and Pfizer. Funding sources: Abbott France provided financial support for publication but took no further part in the project. The authors have no financial interest in the subject matter or materials discussed in the manuscript.</p>
	<p>Freitext/Empfehlungen/Hinweise</p> <p>Die Evidenzbasis zu den einzelnen Arzneimitteln ist in den jeweiligen Abschnitten in der Leitlinie aufgeführt.</p> <p>Recommendations</p> <p><u>MTX</u> should be started at 5-10 mg/week the first week. Depending on the presence of risk factors, a rapid dose-escalation over 4 weeks is recommended to reach a target therapeutic dose between 15 and 25 mg/week. The maximum dose of methotrexate in psoriasis is 25 mg/week. Grade B</p> <p>Expert's agreement (mean): 8.64/10</p> <p>It is recommended to start <u>cyclosporin</u> at a dose between 2.5 and 5 mg/kg/day, preferably 5 mg/kg/day for rapid action in the absence of comorbidities (obesity*, older age). Grade A</p> <p>*threshold value for overweight, according to WHO classification: BMI > 25</p> <p>Expert's agreement (mean): 8.38/10</p> <p>The recommended initial dose of <u>acitretin</u> is between 10 and 25 mg/day. Grade B</p> <p>Expert's agreement (mean): 7.83/10</p>
	<p>Die Evidenzbasis zu den einzelnen Arzneimitteln ist in den jeweiligen Abschnitten in der Leitlinie aufgeführt.</p> <p>Empfehlungen</p> <p><u>7.2 Phototherapy and photochemotherapy</u></p> <p>BBUVB phototherapy is not recommended. (GoR A, LoE 1++ bis 2++)</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> All practices that use BBUVB should aim to change to NBUVB as soon as possible.</p>

	<p>Patients with psoriasis who do not respond to topical therapy should be offered NBUVB phototherapy. (GoR B, LoE 2+)</p> <p>PUVA photochemotherapy should be considered for those patients who do not respond to NBUVB. (GoR B, LoE 2+)</p> <p><u>7.3.1 Systemic therapy</u></p> <p>Patients with severe or refractory psoriasis should be considered for systemic therapy with ciclosporin, methotrexate or acitretin, following discussion of benefits and risks. (GoR B, LoE 1++ bis 1+)</p> <p>Methotrexate is recommended for longer term use and where there is concomitant psoriatic arthritis. (GoR B, LoE 1++ bis 1+)</p> <p>Ciclosporin is recommended for short term intermittent use. (GoR A, LoE 1++ bis 1+)</p> <p>Acitretin can be considered as an alternative. (GoR B, LoE 1++ bis 1+)</p> <p>Fumaric acid esters can be considered as an alternative maintenance therapy for patients who are not suitable for other systemic therapies or have failed other therapies. (GoR B, LoE 1++ bis 1+)</p> <p>Patients with severe psoriasis who fail to respond to, or have a contraindication to, or are intolerant of phototherapy and systemic therapies including ciclosporin and methotrexate, should be offered biologic therapy unless they have contraindications or are at increased risk of hazards from these therapies. (GoR: A)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Adalimumab loading regimen followed by 40 mg every other week is recommended in the treatment of severe psoriasis. (GoR: A) • Etanercept 25 mg twice weekly or 50 mg weekly is recommended in the treatment of severe psoriasis. (GoR: A) • Infliximab 5 mg/kg at weeks 0, 2, 6 and repeated as maintenance treatment every two months is recommended in the treatment of severe psoriasis, especially when rapid disease control is required. (GoR: A) • Ustekinumab 45 mg for patients weighing under 100 kg and 90 mg for patients weighing over 100 kg given at weeks 0 and 4 then every 12 weeks as maintenance is recommended in the treatment of severe psoriasis. (GoR: A) <p>Ergänzende Anmerkung: Women who are or may be pregnant should not be treated with systemic agents; The use of biologic treatments should conform to BAD guidelines; Patients on biologic therapies should be offered the opportunity to join the long term safety register BADBIR.</p>
--	--

Ergänzende Dokumente anderer Organisationen zu möglichen Komparatoren

<p>Lee S et al., 2012 [16].</p> <p>Biologic and nonbiologic systemic</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>To examine the comparative effectiveness of biologic systemic agents versus nonbiologic systemic agents or phototherapy, on an individual drug level, for treatment of chronic plaque psoriasis (CPP) and to determine patient and disease characteristics that modify outcomes of interest.</p>
---	---

<p>agents and phototherapy for treatment of chronic plaque psoriasis</p>	<p>2. Methodik</p> <p>Randomized controlled trials (RCTs) and observational studies were included. No quantitative analyses were performed and all data were qualitatively synthesized.</p> <p>Population: Adults with Chronic Plaque Psoriasis</p> <p>Intervention/Komparator: biologic systemic agents versus either an approved nonbiologic systemic agent or phototherapy</p> <p>Endpunkt: HRQoL, Psoriasis Area and Severity Index (PASI), Physician's Global Assessment (PGA) score, and patient's assessment of disease severity score (BSA), pain, infection rates</p> <p>Suchzeitraum: Medline, the Cochrane Central Register of Controlled Trials, and Web of Science from inception to June 2012</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 5 RCTs and 4 observational studies directly compared therapies from the specified classes. An additional 5 studies provided data on the transition of patients from one therapy to another.</p>																																																									
	<p>3. Ergebnisdarstellung</p> <p>Effektivität:</p> <p><u>Systemic biologic agents versus systemic nonbiologic agents:</u></p> <table border="1" data-bbox="427 1106 1378 1845"> <thead> <tr> <th>Comparison</th> <th>Outcome*</th> <th>Type and Number of Studies</th> <th>Conclusion</th> <th>SOE</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="7">Adalimumab versus methotrexate</td> <td>HRQoL</td> <td>1 RCT²² 1 OBS²³</td> <td>Adalimumab improves a patient's HRQoL compared with methotrexate.</td> <td>L</td> </tr> <tr> <td>PASI</td> <td>1 RCT²³ 1 OBS²³</td> <td>Adalimumab improves a patient's PASI compared with methotrexate.</td> <td>L</td> </tr> <tr> <td>PGA</td> <td>1 RCT¹¹³ 1 OBS²³</td> <td>Adalimumab increases the number of patients achieving a PGA of "clear" or "minimal" compared with methotrexate.</td> <td>L</td> </tr> <tr> <td>Patient's assessment of disease severity</td> <td>1 RCT³⁰</td> <td>Adalimumab improves a patient's assessment of disease severity compared with methotrexate.</td> <td>L</td> </tr> <tr> <td>Pain</td> <td>1 RCT³⁰</td> <td>Adalimumab reduces a patient's pain compared with methotrexate.</td> <td>L</td> </tr> <tr> <td>Pruritus</td> <td>1 RCT³⁰</td> <td>Adalimumab reduces a patient's pruritus compared with methotrexate.</td> <td>L</td> </tr> <tr> <td>Infection</td> <td>1 RCT¹³</td> <td>Infection rates do not differ between adalimumab and methotrexate.</td> <td>L</td> </tr> <tr> <td>Etanercept versus acitretin</td> <td>PASI</td> <td>3 RCT¹⁷⁻¹⁹</td> <td>Etanercept improves a patient's PASI compared with acitretin.</td> <td>M</td> </tr> <tr> <td rowspan="3">Infliximab versus methotrexate</td> <td>HRQoL</td> <td>1 RCT¹⁹</td> <td>Infliximab improves a patient's HRQoL compared with methotrexate.</td> <td>L</td> </tr> <tr> <td>PASI</td> <td>1 RCT¹⁶ 1 OBS²¹</td> <td>Infliximab improves a patient's PASI compared with methotrexate.</td> <td>L</td> </tr> <tr> <td>PGA</td> <td>1 RCT¹⁶</td> <td>Infliximab increases the number of patients achieving a PGA of "clear" or "minimal" compared with methotrexate.</td> <td>L</td> </tr> <tr> <td>Ustekinumab versus methotrexate</td> <td>PGA</td> <td>1 OBS²³</td> <td>Ustekinumab increases the number of patients achieving a PGA of "clear" or "minimal" compared with methotrexate.</td> <td>L</td> </tr> </tbody> </table> <p>HRQoL = health related quality of life; L = low; M = moderate; OBS = observational study; PASI = Psoriasis Area and Severity Index; PGA = Physician's Global Assessment; RCT = randomized controlled trial; SOE = strength of evidence</p> <p>*Outcomes with an insufficient strength of evidence are not listed in this table.</p> <p><u>Systemic (non)biologic agents and phototherapy:</u></p> <p>No RCTs evaluated the comparative effectiveness of systemic biologic agents and phototherapy – neither NB-UVB nor PUVA – on any</p>	Comparison	Outcome*	Type and Number of Studies	Conclusion	SOE	Adalimumab versus methotrexate	HRQoL	1 RCT ²² 1 OBS ²³	Adalimumab improves a patient's HRQoL compared with methotrexate.	L	PASI	1 RCT ²³ 1 OBS ²³	Adalimumab improves a patient's PASI compared with methotrexate.	L	PGA	1 RCT ¹¹³ 1 OBS ²³	Adalimumab increases the number of patients achieving a PGA of "clear" or "minimal" compared with methotrexate.	L	Patient's assessment of disease severity	1 RCT ³⁰	Adalimumab improves a patient's assessment of disease severity compared with methotrexate.	L	Pain	1 RCT ³⁰	Adalimumab reduces a patient's pain compared with methotrexate.	L	Pruritus	1 RCT ³⁰	Adalimumab reduces a patient's pruritus compared with methotrexate.	L	Infection	1 RCT ¹³	Infection rates do not differ between adalimumab and methotrexate.	L	Etanercept versus acitretin	PASI	3 RCT ¹⁷⁻¹⁹	Etanercept improves a patient's PASI compared with acitretin.	M	Infliximab versus methotrexate	HRQoL	1 RCT ¹⁹	Infliximab improves a patient's HRQoL compared with methotrexate.	L	PASI	1 RCT ¹⁶ 1 OBS ²¹	Infliximab improves a patient's PASI compared with methotrexate.	L	PGA	1 RCT ¹⁶	Infliximab increases the number of patients achieving a PGA of "clear" or "minimal" compared with methotrexate.	L	Ustekinumab versus methotrexate	PGA	1 OBS ²³	Ustekinumab increases the number of patients achieving a PGA of "clear" or "minimal" compared with methotrexate.	L
Comparison	Outcome*	Type and Number of Studies	Conclusion	SOE																																																						
Adalimumab versus methotrexate	HRQoL	1 RCT ²² 1 OBS ²³	Adalimumab improves a patient's HRQoL compared with methotrexate.	L																																																						
	PASI	1 RCT ²³ 1 OBS ²³	Adalimumab improves a patient's PASI compared with methotrexate.	L																																																						
	PGA	1 RCT ¹¹³ 1 OBS ²³	Adalimumab increases the number of patients achieving a PGA of "clear" or "minimal" compared with methotrexate.	L																																																						
	Patient's assessment of disease severity	1 RCT ³⁰	Adalimumab improves a patient's assessment of disease severity compared with methotrexate.	L																																																						
	Pain	1 RCT ³⁰	Adalimumab reduces a patient's pain compared with methotrexate.	L																																																						
	Pruritus	1 RCT ³⁰	Adalimumab reduces a patient's pruritus compared with methotrexate.	L																																																						
	Infection	1 RCT ¹³	Infection rates do not differ between adalimumab and methotrexate.	L																																																						
Etanercept versus acitretin	PASI	3 RCT ¹⁷⁻¹⁹	Etanercept improves a patient's PASI compared with acitretin.	M																																																						
Infliximab versus methotrexate	HRQoL	1 RCT ¹⁹	Infliximab improves a patient's HRQoL compared with methotrexate.	L																																																						
	PASI	1 RCT ¹⁶ 1 OBS ²¹	Infliximab improves a patient's PASI compared with methotrexate.	L																																																						
	PGA	1 RCT ¹⁶	Infliximab increases the number of patients achieving a PGA of "clear" or "minimal" compared with methotrexate.	L																																																						
Ustekinumab versus methotrexate	PGA	1 OBS ²³	Ustekinumab increases the number of patients achieving a PGA of "clear" or "minimal" compared with methotrexate.	L																																																						

outcomes.

Sicherheit:

Systemic biologic agents and systemic nonbiologic agents or phototherapy:

- Overall five RCTs (two good, two fair, and one poor quality) and two observational studies (both fair quality) directly compared biologics with nonbiologics and reported at least one adverse outcome of interest.
- No trials or observational studies directly compared biologics with phototherapy in the evaluation of harms.
- Infection rate did not differ between adalimumab and methotrexate (low strength of evidence). These data were from a single RCT conducted outside the United States in patients with moderate to severe chronic plaque psoriasis naïve to TNF-alpha antagonists or methotrexate.
- There was insufficient evidence for other reported outcomes.

4. Fazit der Autoren

In patients with CPP, there were limited data directly comparing systemic biologic agents with either systemic nonbiologic agents or with phototherapy on an individual drug level. Overall there is insufficient evidence to determine the comparative effectiveness of individual therapies, as compared with each other between the specified classes, with few exceptions. For the comparisons of adalimumab versus methotrexate, infliximab versus methotrexate, ustekinumab versus methotrexate, and etanercept versus acitretin, there is predominantly low strength of evidence favoring the individual biologic agent versus the nonbiologic agent. Additional trials directly comparing biologic systemic agents, systemic nonbiologic agents, and phototherapy are needed.

Hinweise durch FB Med:

- Prepared for Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ)
- Governmental funding
- Col: None of the investigators have any affiliations or financial involvement that conflicts with the material presented in this report.
- quality of included studies assessed by standardized tools: strength of evidence (risk of bias, consistency, directness, precisions)
- keine Angaben zur Schwere der Psoriasis

Detallierte Darstellung der Recherchestrategie:

Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews, Health Technology Assessment Database) am 11.07.2016

#	Suchfrage
1	MeSH descriptor: [Psoriasis] explode all trees
2	(Psoriasis):ti,ab,kw
3	#1 or #2
4	#3 Publication Year from 2011 to 2016

SR, HTAs in Medline (PubMed) am 11.07.2016

#	Suchfrage
1	Psoriasis[MeSH]
2	Psoriasis[Title/Abstract]
3	(#1) OR #2
4	(#3) AND ((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR Technical Report[ptyp]) OR (((trials[Title/Abstract] OR studies[Title/Abstract] OR database*[Title/Abstract] OR literature[Title/Abstract] OR publication*[Title/Abstract] OR Medline[Title/Abstract] OR Embase[Title/Abstract] OR Cochrane[Title/Abstract] OR Pubmed[Title/Abstract])) AND systematic*[Title/Abstract] AND (search*[Title/Abstract] OR research*[Title/Abstract]))) OR ((((((((((HTA[Title/Abstract] OR technology assessment*[Title/Abstract] OR technology report*[Title/Abstract] OR (systematic*[Title/Abstract] AND review*[Title/Abstract])) OR (systematic*[Title/Abstract] AND overview*[Title/Abstract])) OR meta-analy*[Title/Abstract] OR (meta[Title/Abstract] AND analyz*[Title/Abstract])) OR (meta[Title/Abstract] AND analys*[Title/Abstract])) OR (meta[Title/Abstract] AND analyt*[Title/Abstract]))) OR (((review*[Title/Abstract] OR overview*[Title/Abstract] AND ((evidence[Title/Abstract] AND based[Title/Abstract]))))))))
5	(#4) AND ("2011/07/01"[PDAT] : "2016/07/11"[PDAT])
#	Suchfrage

Leitlinien in Medline (PubMed) am 11.07.2016

#	Suchfrage
1	Psoriasis[MeSH]
2	Psoriasis[Title/Abstract]
3	(#1) OR #2
4	(#3) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] or guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR recommendation*[Title/Abstract])
5	(#4) AND ("2011/07/01"[PDAT] : "2016/07/11"[PDAT])

Literatur:

1. **Almutawa F, Alnomair N, Wang Y, Hamzavi I, Lim HW.** Systematic review of UV-based therapy for psoriasis. *Am J Clin Dermatol* 2013;14(2):87-109.
2. **Almutawa F, Thalib L, Hekman D, Sun Q, Hamzavi I, Lim HW.** Efficacy of localized phototherapy and photodynamic therapy for psoriasis: a systematic review and meta-analysis. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2015;31(1):5-14.
3. **Armstrong AW, Bagel J, Van Voorhees AS, Robertson AD, Yamauchi PS.** Combining biologic therapies with other systemic treatments in psoriasis: evidence-based, best-practice recommendations from the Medical Board of the National Psoriasis Foundation. *JAMA Dermatol* 2015;151(4):432-438.
4. **Atwan A, Ingram JR, Abbott R, Kelson MJ, Pickles T, Bauer A, et al.** Oral fumaric acid esters for psoriasis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [online]. 2015; (8):Cd010497. URL: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD010497.pub2/abstract>.
5. **Baker EL, Coleman CI, Reinhart KM, Phung OJ, Kugelman L, Chen W, et al.** Effect of Biologic Agents on Non-PASI Outcomes in Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis: Systematic Review and Meta-Analyses. *Dermatol Ther (Heidelb)* 2012;2(1):9.
6. **Busard C, Zweegers J, Limpens J, Langendam M, Spuls PI.** Combined use of systemic agents for psoriasis: a systematic review. *JAMA Dermatol* 2014;150(11):1213-1220.
7. **Correr CJ, Rotta I, Teles Tde S, Godoy RR, Riveros BS, Garcia MM, et al.** Efficacy and safety of biologics in the treatment of moderate to severe psoriasis: a comprehensive meta-analysis of randomized controlled trials. *Cad Saude Publica* 2013;29 Suppl 1:S17-31.
8. **European Dermatology Forum (EDF), European Academy of Dermatology and Venereology (EADV), International Psoriasis Council (IPC).** European S3-Guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris. Update 2015 [online]. Zürich (SUI): EDF; 2015. [Zugriff: 08.07.2016]. URL: <http://www.euroderm.org/edf/index.php/edf-guidelines/category/5-guidelines-miscellaneous?download=32:guideline-psoriasis>.
9. **Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA).** Zusammenfassende Dokumentation zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Richtlinie Methoden der vertragsärztlichen Versorgung: Balneophototherapie vom 21.05. 2008 [online]. Siegburg (GER): G-BA; 2008. [Zugriff: 22.07.2016]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/beschluesse/645/>.
10. **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 – Apremilast vom 6. August 2015 [online]. Berlin

(GER): G-BA; 2015. [Zugriff: 08.07.2016]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2304/2015-08-06_AM-RL-XII_Apremilast_2015-02-15-D-151_BAnz.pdf.

11. **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 – Secukinumab vom 27.11.2015 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2015. [Zugriff: 08.07.2016]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/beschluesse/2381/>.
12. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über einen Änderung der Richtlinie Methoden vertragsärztlicher Versorgung: Asynchrone Photosoletherapie im Vollbad vom 20.Mai 2010 [online]. Berlin (GER): G-BA 2010. [Zugriff: 08.07.2016]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-1303/2010-05-20-asynchrone-BPT-Vollbad_AB.pdf; <https://www.g-ba.de/informationen/beschluesse/1127/>.
13. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung: Balneophototherapie vVom 13.03. 2008 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2008. [Zugriff: 22.07.2016]. URL: <http://www.g-ba.de/informationen/beschluesse/645/>, Zugriff am 18.03.2015.
14. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Balneophototherapie; Abschlußbericht N04-04 [online]. 21.12.2006. Köln (GER): IQWiG; 2005. [Zugriff: 22.07.2016]. (IQWiG-Berichte Jahr 2006; Band 14). URL: https://www.iqwig.de/download/N04-04_Abschlussbericht_Balneophototherapie..pdf.
15. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Secukinumab - Bewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag 15-20 [online]. 28.08.2015. Köln (GER): IQWiG; 2015. [Zugriff: 08.07.2016]. (IQWiG-Berichte; Band 322). URL: https://www.iqwig.de/download/A15-20_Secukinumab_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.
16. **Lee S, Coleman CI, Limone B, Kaur R, White CM, Kluger J, et al.** Biologic and nonbiologic systemic agents and phototherapy for treatment of chronic plaque psoriasis [online]. 2012. Rockville (USA): Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ); 2012. [Zugriff: 08.07.2016].
17. **Lin VW, Ringold S, Devine EB.** Comparison of Ustekinumab With Other Biological Agents for the Treatment of Moderate to Severe Plaque Psoriasis: A Bayesian Network Meta-analysis. Arch Dermatol 2012;148(12):1403-1410.
18. **Liu Y, Gong JP, Li WF.** Therapeutic effect and safety of ustekinumab for plaque psoriasis: a meta-analysis. Chin Med Sci J 2014;29(3):131-138.
19. **Meng Y, Dongmei L, Yanbin P, Jinju F, Meile T, Binzhu L, et al.** Systematic review and meta-analysis of ustekinumab for moderate to severe psoriasis. Clin Exp Dermatol 2014;39(6):696-707.

20. **Nast A, Jacobs A, Rosumeck S, Werner RN.** Efficacy and Safety of Systemic Long-Term Treatments for Moderate-to-Severe Psoriasis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Invest Dermatol* 2015;135(11):2641-2648.
21. **National Clinical Guideline Centre, National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Psoriasis: Assessment and Management of Psoriasis [online]. 10/2012. London (GBR): Royal College of Physicians; 2012. [Zugriff: 08.07.2016]. (NICE Clinical Guidelines; Band 153). URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg153/evidence/full-guideline-188351533>.
22. **Papp K, Gulliver W, Lynde C, Poulin Y, Ashkenas J, Canadian Psoriasis Guidelines C.** Canadian guidelines for the management of plaque psoriasis: overview. *J Cutan Med Surg* 2011;15(4):210-219.
23. **Paul C, Gallini A, Archier E, Castela E, Devaux S, Aractingi S, et al.** Evidence-based recommendations on topical treatment and phototherapy of psoriasis: systematic review and expert opinion of a panel of dermatologists. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2012;26 Suppl 3:1-10.
24. **Paul C, Gallini A, Maza A, Montaudie H, Sbidian E, Aractingi S, et al.** Evidence-based recommendations on conventional systemic treatments in psoriasis: systematic review and expert opinion of a panel of dermatologists. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2011;25 Suppl 2:2-11.
25. **Reich K, Burden AD, Eaton JN, Hawkins NS.** Efficacy of biologics in the treatment of moderate to severe psoriasis: a network meta-analysis of randomized controlled trials. *Br J Dermatol* 2012;166(1):179-188.
26. **Sanchez-Regana M, Aldunce Soto MJ, Belinchon Romero I, Ribera Pibernat M, Lafuente-Urrez RF, Carrascosa Carrillo JM, et al.** Evidence-based guidelines of the spanish psoriasis group on the use of biologic therapy in patients with psoriasis in difficult-to-treat sites (nails, scalp, palms, and soles). *Actas Dermosifiliogr* 2014;105(10):923-934.
27. **Schmitt J, Rosumeck S, Thomaschewski G, Sporbeck B, Haufe E, Nast A.** Efficacy and safety of systemic treatments for moderate-to-severe psoriasis: meta-analysis of randomized controlled trials. *Br J Dermatol* 2014;170(2):274-303.
28. **Yamauchi PS, Bissonnette R, Teixeira HD, Valdecantos WC.** Systematic review of efficacy of anti-tumor necrosis factor (TNF) therapy in patients with psoriasis previously treated with a different anti-TNF agent. *J Am Acad Dermatol* 2016.
29. **Zweegers J, Otero ME, van den Reek JM, van Lumig PP, Driessen RJ, Kievit W, et al.** Effectiveness of Biologic and Conventional Systemic Therapies in Adults with Chronic Plaque Psoriasis in Daily Practice: A Systematic Review. *Acta Derm Venereol* 2016;96(4):453-458.

Anhang

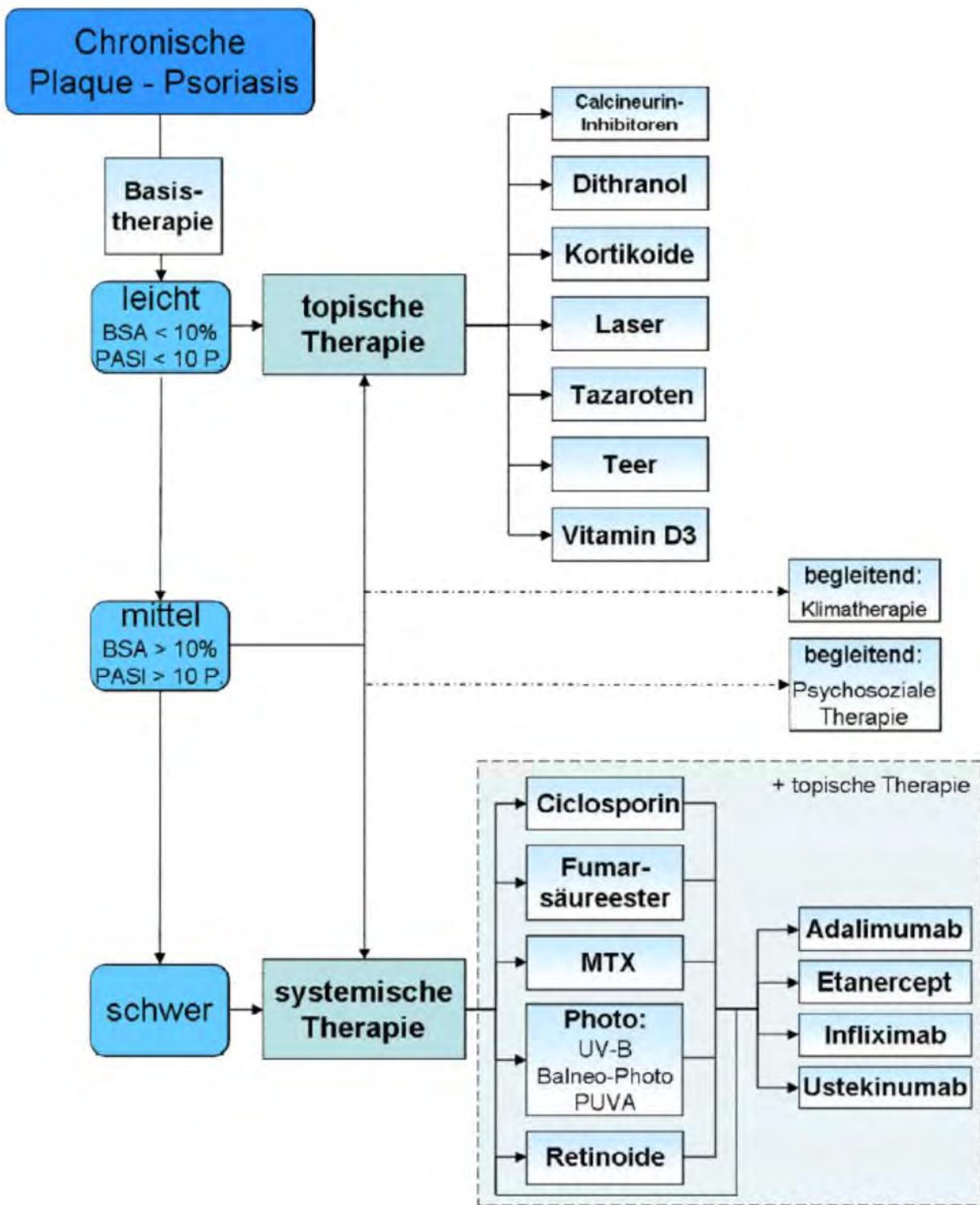


Abbildung 2: Übersicht der beurteilten Therapieoptionen bei der chronischen Plaque-Psoriasis (die Anordnung der Therapieoptionen ist alphabetisch und stellt keine Wertung dar)

Abbildung 1: aus Nast A et al., 2011

Tabelle 1: Studiencharakteristika aus Correr C et al., 2013

Table 1

Details of trials.

Trials	Study			n	Patients Inclusion criteria	Intervention	Drug Dosage
	Year	Jadad					
Asahina ¹⁷	2010	4		169	Diagnosis \geq 6 months; stable 2 months; PASI \geq 12 ou BSA \geq 10	Adalimumab	80mg e posterior 40mg EOW – 16 week
CHAMPION ^{24,26,27}				271	BSA \geq 10%; PASI score \geq 10	Adalimumab	80mg e posterior 40mg EOW – 16 week
Genovese ¹⁸	2007	4		100	\geq 18 years; \geq 3 swollen joints and \geq 3 tender or painful joints	Adalimumab	40mg EOW – 16 week
Gordon ¹⁹	2006	4		148	\geq 18 years; diagnosis \geq 12 months; BSA \geq 5%;	Adalimumab	40mg EOW – 16 week
REACH ²¹		4		72	Chronic plaque psoriasis on the hands and/ or feet with PGA \geq 3	Adalimumab	80mg e posterior 40mg EOW – 16 week
REVEAL ^{20,22,23,25}		5		1,212	Psoriasis \geq 6 months, Plaque psoriasis; BSA \geq 10%; PASI score \geq 12	Adalimumab	80mg e posterior 40mg EOW – 16 week
Ellis ^{28,29}	2001	3		229	Diagnosis \geq 12 months; BSA \geq 10; candidates to systemic therapy	Alefacept	0,075mg/kg/week (average weight 96,7kg) – 12 week
Krueger ^{30,1,32,33}	2002	4		553	Diagnosis \geq 6 months; BSA \geq 10; CD4+ normal; \geq 16 years	Alefacept	7,5mg/week – 12 week
Ortonne ^{34,36,37}	2003	4		507	PGA score mild to moderate (17%) and moderate to severe (83%); Plaque psoriasis; BSA \geq 10%; PASI score \geq 12	Alefacept	10mg/week – 24 week
Mease ³⁵	2006	4		180	\geq 3 swollen joints and \geq 3 tender joints	Alefacept + metotrexato	15mg/week
Kimball ^{38,39}	2008	3		180	Diagnosis \geq 6 months; 2 months stable; PASI \geq 12; BSA \geq 10; PGA moderate	Briakinumab	200mg EOW 12 week
Ortonne ⁴⁰	2007	3		176	Plaque psoriasis; BSA \geq 10%; PASI score \geq 12	Certolizumab	200mg EOW 12 week
CLEAR ^{41,47,51}		4		793	Psoriasis \geq 6 months, Plaque psoriasis; BSA \geq 10%; PASI score \geq 12	Efalizumab	1mg/kg/week – 12 week
Gordon ^{42,45,46}	2003	4		556	18-75 years; diagnosis \geq 6 months; BSA \geq 10; PASI \geq 12; use systemic therapy	Efalizumab	1mg/kg/week – 12 week
Lebwohl ⁴³	2003	5		597	18-75 years; diagnosis \geq 6 months; 3 months stable; BSA \geq 10; PASI \geq 12	Efalizumab	1mg/kg/week – 12 week
Leonardi ⁴⁴	2005	4		498	PASI \geq 12; BSA \geq 10%; diagnosis \geq 6 months; stable for 3 months	Efalizumab	1mg/kg/week – 12 week
Papp ⁴⁸	2001	3		145	Psoriasis \geq 6 months, plaque psoriasis; BSA \geq 10%; PASI score \geq 12	Efalizumab	1mg/kg/week – 12 week
Papp ⁴⁹	2006	4		686	Psoriasis \geq 6 months, plaque psoriasis; BSA \geq 10%; PASI score \geq 12	Efalizumab	1mg/kg/week – 12 week
Papp ⁵⁰	2007	4		107	Moderate to severe PSA – one of five subtypes and classified as ACR functional class 1, 2 or 3	Efalizumab	1mg/kg/week – 12 week
Gottlieb ⁵²	2003	4		112	\geq 18 years; plaque psoriasis stable; BSA \geq 10%; use systemic therapy	Etanercept	25mg TW – 24 week
Leonardi ⁵⁴	2003	3		672	\geq 18 years; PASI \geq 10; BSA \geq 10%; candidates to phototherapy or systemic therapy	Etanercept	25mg W, 25mg TW, 50mg TW – 12 week
Mease ⁵⁵	2000	5		60	\geq 3 swollen joints and \geq 3 tender or painful joints	Etanercept	25mg TW – 12 week
Mease ^{56,57}	2004	4		205	PSA with at least 3 swollen and 3 tender joints; plaque psoriasis with a qualifying target lesion (at least 2cm in diameter)	Etanercept	25mg TW – 12 week

(continues)

Table 1 (continued)

Trials	Study			Patients Inclusion criteria	Intervention	Drug	
	Year	Jadad	n				Dosage
Paller ^{58,59}	2008	4	211	Plaque psoriasis; static PGA at least 3; BSA \geq 10%	Etanercept		0,8mg/kg/week – 12 week
Papp ^{63,60}	2005	5	583	Plaque psoriasis; BSA \geq 10%; PASI score \geq 10	Etanercept		25mg TW, 50mg TW – 12 week
Siegfried ⁶²	2010	3	138	Plaque psoriasis; PGA \geq 3; BSA \geq 10%; PASI score \geq 12	Etanercept		50mg OW – 12 week
Tyring ⁶³	2006	5	618	PASI score \geq 10; BSA \geq 10%; candidates to phototherapy or systemic therapy	Etanercept		50mg TW – 12 week
van der Kerkhof ⁶⁴	2008	4	142	Plaque psoriasis; BSA 6-10%; PASI score \geq 10	Etanercept		50mg OW – 12 week
Bissonnette ⁷⁰	2011	5	24	\geq 18 years; palmoplantar psoriasis	Infliximab		5mg/kg/week – 14 week
Chaudari ^{71,74}	2001	4	33	Plaque psoriasis; diagnosis \geq 6months; BSA \geq 5%	Infliximab		5mg/kg/week – 6 week
EXPRESS I ^{82,83,84,85,86}		5	378	Psoriasis \geq 6 months, plaque psoriasis; BSA \geq 10%; PASI score \geq 12	Infliximab		5mg/kg/week – 10 week
EXPRESS II ^{72,80,81}		5	835	Plaque psoriasis; BSA \geq 10%; PASI score \geq 12	Infliximab		3mg/kg/week, 5mg/kg/week – 10 week
Gottlieb ⁷⁵	2004	5	249	\geq 18years; diagnosis \geq 6 months; PASI \geq 12; BSA \geq 10%; candidates to phototherapy or systemic therapy	Infliximab		3mg/kg/week, 5mg/kg/week – 10 week
IMPACT I ^{68,69,70}		4	104	Diagnosis \geq 6 months; peripheral polyarthrits active, morning stiffness \geq 15 min, negative rheumatoid factor, tuberculosis negative	Infliximab		5mg/kg/week – 16 week
IMPACT II ^{67,73,76,77,79,81,89}		4	200	Diagnosis \geq 6 months; swelling of the tendon or joints by at least 5; CRP \geq 15mg/L	Infliximab		3mg/kg/week, 5mg/kg/week – 10 week
Torii ⁹²	2010	4	54	Plaque psoriasis; BSA \geq 10%; PASI score \geq 12	Infliximab		5mg/kg/week – 10 week
Kavanaugh ^{75,76}	2009	4	405	Active psoriasis; 3 swollen and painful joints, rheumatoid factor negative, at least one type of psoriasis and plaque psoriasis than 2cm in diameter	Golimumab		50mg EOW – 16 week
Gottlieb ⁹⁰	2009	5	146	\geq 18 years; psoriatic arthritis; \geq 3 swollen joints and \geq 3 tender or painful joints; CRP \geq 15mg/L; diagnosis \geq 6 months; plaque psoriasis \geq 2cm	Ustekinumab		90mg week 0, 4 and every 12 week
PHOENIX I ^{92,93,94,95,98}		5	766	Psoriasis \geq 6 months, PASI score \geq 12, BSA \geq 10%, candidates to phototherapy or systemic therapy	Ustekinumab		45mg, 90mg week 0, 4 and every 12 week
PHOENIX II ^{91,96,95}		4	1,230	BSA \geq 10%; PASI score \geq 10	Ustekinumab		45mg, 90mg week 0, 4 and every 12 week

ACR: American College of Rheumatology; BSA: body surface area; CRP: C-reactive protein; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; PGA: Physician's Global Assessment; PSA: psoriatic arthritis.

Table 2: aus EDF, 2015: Table 1: Strength of recommendations: wording, symbols and implications

Strength	Wording	Symbols	Implications
<u>Strong</u> recommendation <u>for</u> the use of an intervention	"We recommend ..."	↑↑	We believe that all or almost all informed people would make that choice. Clinicians will have to spend less time on the process of decision making, and may devote that time to overcome barriers to implementation and adherence. In most clinical situations, the recommendation may be adopted as a policy.
<u>Weak</u> recommendation <u>for</u> the use of an intervention	"We suggest ..."	↑	We believe that most informed people would make that choice, but a substantial number would not. Clinicians and health care providers will need to devote more time on the process of shared decision making. Policy makers will have to involve many stakeholders and policy making requires substantial debate.
<u>No</u> recommendation with respect to an intervention	"We cannot make a recommendation with respect to ..."	0	At the moment, a recommendation in favour or against an intervention cannot be made due to certain reasons (e. g., no evidence data available, conflicting outcomes, etc.)
<u>Weak</u> recommendation <u>against</u> the use of an intervention	"We suggest not (using) ..."	↓	We believe that most informed people would make a choice against that intervention, but a substantial number would not.
<u>Strong</u> recommendation <u>against</u> the use of an intervention	"We recommend not (using) ..."	↓↓	We believe that all or almost all informed people would make a choice against that intervention. This recommendation can be adopted as a policy in most clinical situations.

Appendix 1. Levels of Evidence (US Preventive Service Task Force)

Level of Evidence	Type of study
I	Evidence obtained from at least one properly randomized controlled trial.
II-1	Evidence obtained from well-designed controlled trials without randomization.
II-2	Evidence obtained from well-designed cohort or case-control analytic studies, preferably from more than one center or research group.
II-3	Evidence obtained from multiple time series with or without the intervention. Dramatic results in uncontrolled experiments (such as the results of the introduction of penicillin treatment in the 1940s) could also be regarded as this type of evidence.
III	Opinions of respected authorities, based on clinical experience, descriptive studies and case reports, or reports of expert committees.
IV	Evidence deemed inadequate because of methodological problems (for example, sample size, length of follow-up, conflicting evidence).

Source: Harris et al.⁶³

Grade of Recommendation and Quality of Evidence for Treatment with Biologic Agents for Psoriasis in Difficult-to-Treat Sites

Grade of Recommendation	Definition
A	Strongly recommended (good evidence that the intervention is effective and that the benefits substantially outweigh harms)
B	Recommended (at least fair evidence that the intervention is effective and the benefits outweigh harms)
C	No Recommendation (at least fair evidence that the intervention is effective, but concludes that the balance of benefits and harms is too close to justify a general recommendation)
D	Not recommended (at least fair evidence that the intervention is ineffective or that harms outweigh benefits)
E	Insufficient Evidence to Make a Recommendation (evidence that the intervention is effective is lacking, of poor quality, or conflicting and the balance of benefits and harms cannot be determined)

Abbildung 2: aus Sánchez-Regaña M et al., (2014) [27]

Table 1. Modified SIGN System Used by the Evidence and Recommendations Committees

<i>Levels of Evidence</i>	
1++	High-quality meta-analyses, systematic reviews of RCTs, or RCTs with a very low risk of bias
1+	Well-conducted meta-analyses, systematic reviews of RCTs, or RCTs with a low risk of bias
1-	Meta-analyses, systematic reviews of RCTs, or RCTs with a high risk of bias
2++	High-quality systematic reviews of case-control or cohort studies High-quality case-control or cohort studies with a very low risk of confounding, bias, or chance and a high probability that the relationship is causal
2+	Well-conducted case-control or cohort studies with a low risk of confounding, bias, or chance and a moderate probability that the relationship is causal
2-	Case-control or cohort studies with a high risk of confounding, bias, or chance and a significant risk that the relationship is not causal
3	Nonanalytic studies (e.g., case reports, case series)
4	Expert opinion
<i>Grades of Recommendation</i>	
A	At least one meta-analysis, systematic review, or RCT rated as 1++ and directly applicable to the target population or A systematic review of RCTs or a body of evidence consisting principally of studies rated as 1+, directly applicable to the target population, and demonstrating overall consistency of results
B	A body of evidence including studies rated as 2++, directly applicable to the target population, and demonstrating overall consistency of results or Extrapolated evidence from studies rated as 1++ or 1+
C	A body of evidence including studies rated as 1-, 2-, or 2+, directly applicable to the target population and demonstrating overall consistency of results or Extrapolated evidence from studies rated as 2++
D	Evidence level 3 or 4 or Extrapolated evidence from studies rated as 2+

Abbildung 3: aus Papp K et al., 2011 [23]

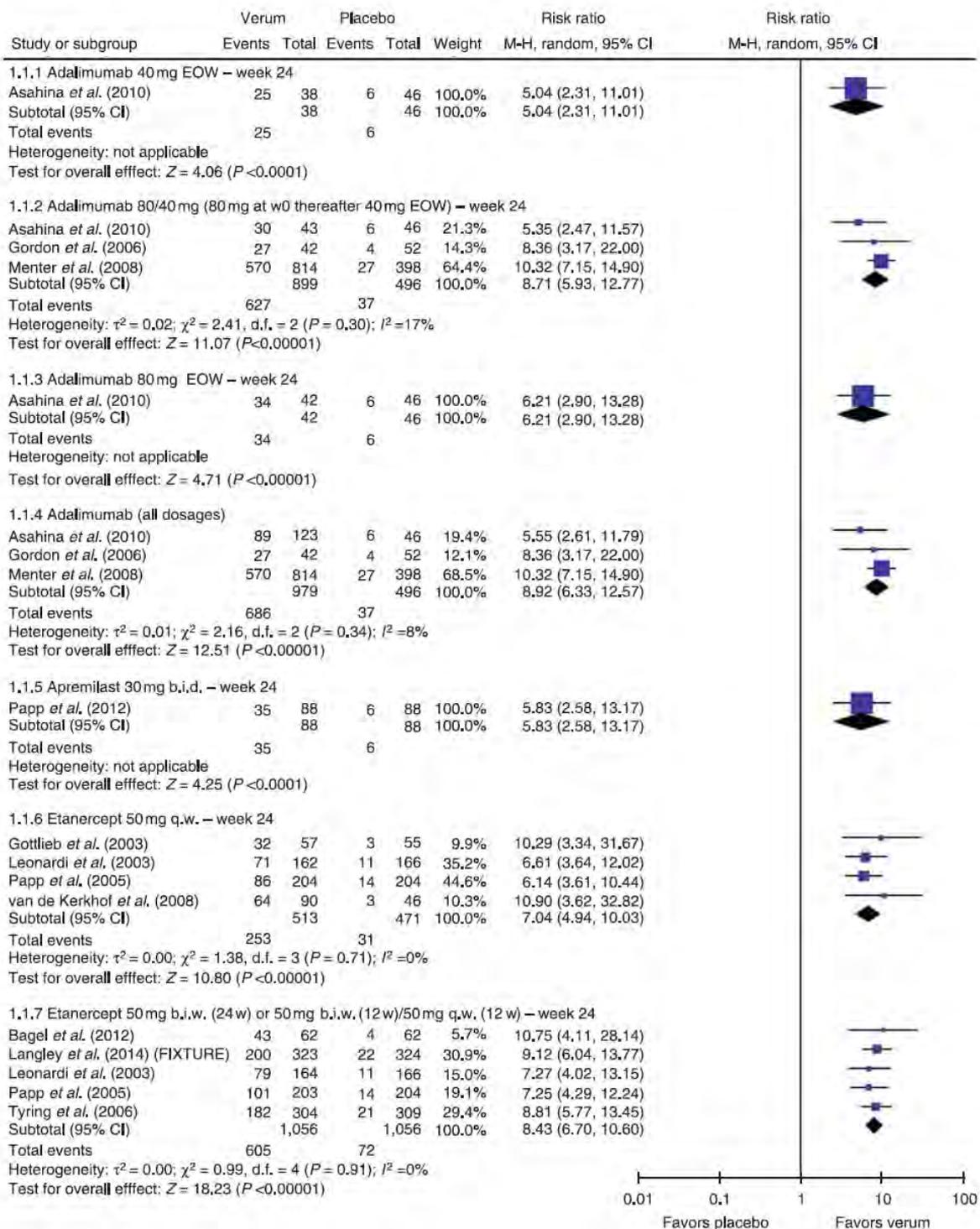


Figure 2 aus Nast A *et al.*, 2015 [20]; Fortsetzung auf nächster Seite

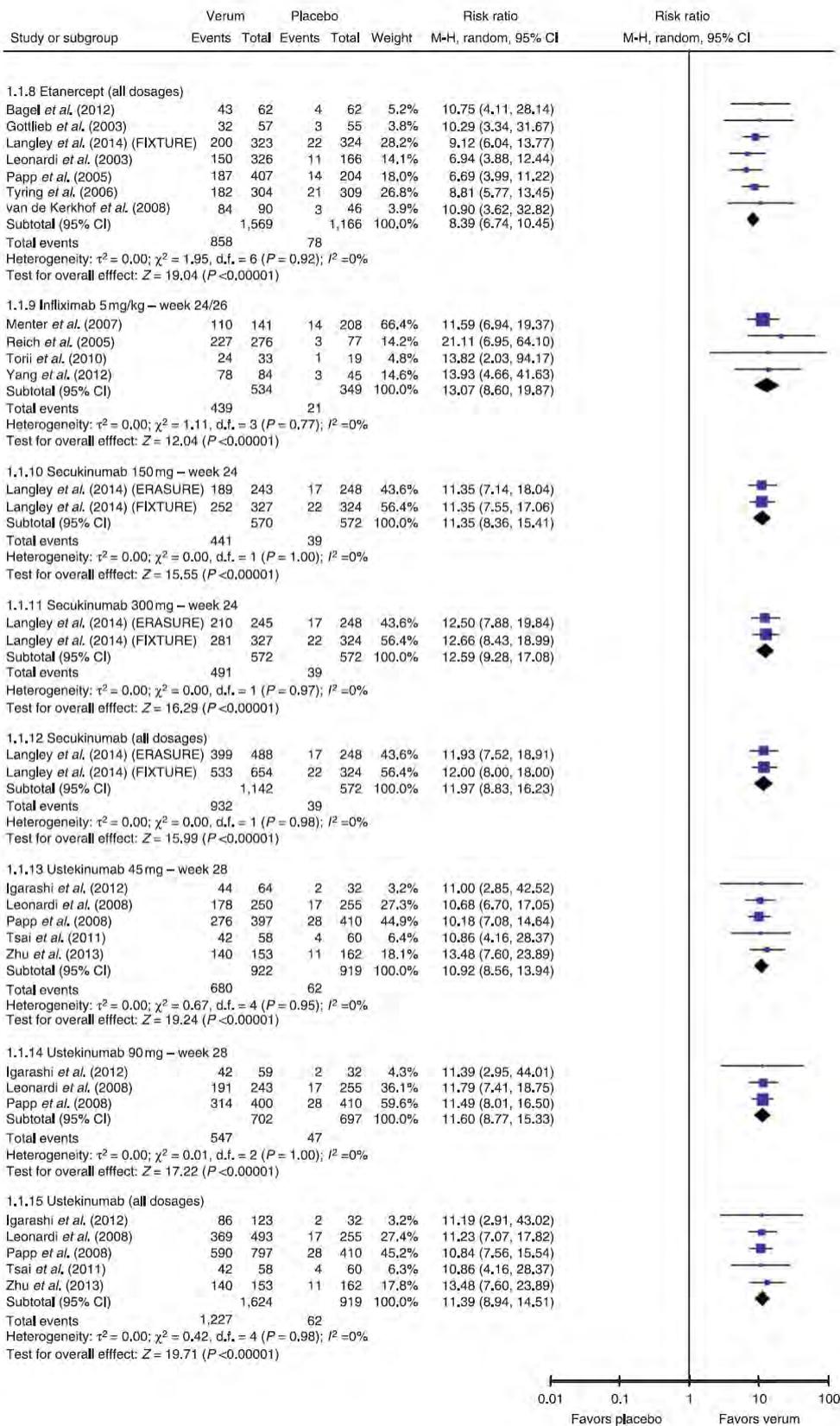


Figure 2. Forest plot: Verum versus placebo—PASI 75 at weeks 24–28. CI, confidence interval; b.i.d., twice daily; b.i.w., twice weekly; EOW, every other week; PASI, psoriasis area and severity index; q.w., once weekly; w., week.

Figure 2 aus Nast A et al., 2015 [20]

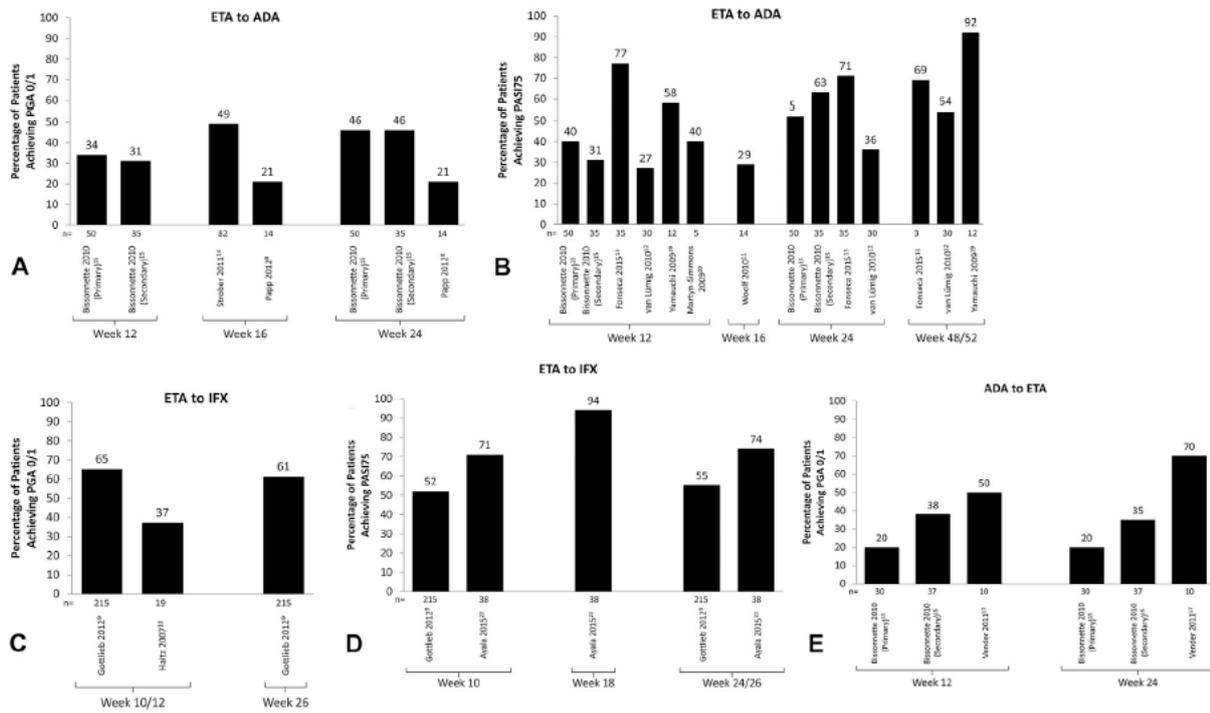


Fig 1. Percentage of patients achieving Physician Global Assessment (PGA) score 0/1 or 75% improvement in Psoriasis Area and Severity Index score (PASI75) by type of treatment switch with 3 or more included studies. Achievement of: PGA score 0/1 in patients switching from etanercept (ETA) to adalimumab (ADA) (A), PASI75 in patients switching from ETA to ADA (B), PGA score 0/1 in patients switching from ETA to infliximab (IFX) (C), PASI75 in patients switching from ETA to IFX (D), and PGA score 0/1 in patients switching from ADA to ETA (E).

Figure 1 aus Yamauchi et al. 2016

3. Nachreichung von Auswertungen

Ixekizumab (Taltz[®])

Lilly Deutschland GmbH

Nachreichung von Auswertungen

2017-03-01-D-275

Stand: 17.07.2017

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	3

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Beschreibende Statistik des prozentualen Anteils der betroffenen Körperoberfläche.....	6
Tabelle 2: Ergebnis für die mittlere (SD) Veränderung des prozentualen Anteils der betroffenen Körperoberfläche - Sensitivitätsanalyse (ANCOVA mit LOCF).....	6
Tabelle 3: Deskriptive Statistik für Hautschmerzen in RCT RHBZ mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population).....	7
Tabelle 4: Ergebnisse für die Veränderung der Hautschmerzen von Baseline bis Woche 24 in RCT RHBZ mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population) – Sensitivitätsanalyse (ANCOVA mit LOCF).....	7
Tabelle 5: Deskriptive Statistik für die psoriatische Nagelbeteiligung in RCT RHBZ mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population).....	8
Tabelle 6: Ergebnisse für die Veränderung der psoriatischen Nagelbeteiligung anhand des NAPPA-CLIN Scores von Baseline bis Woche 24 in RCT RHBZ mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Nail Ps Population ^a) – Sensitivitätsanalyse (ANCOVA mit LOCF).....	8
Tabelle 7: Deskriptive Statistik für Gesundheitszustand in RCT RHBZ mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population).....	9
Tabelle 8: Ergebnisse für die Veränderung des Gesundheitszustands von Baseline bis Woche 24 in RCT RHBZ mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population) – Sensitivitätsanalyse (ANCOVA mit LOCF).....	9
Tabelle 9: Deskriptive Statistik für krankheitsspezifische gesundheitsbezogene Lebensqualität bezogen auf die psoriatische Nagelbeteiligung (NAPPA-QoL) in RCT RHBZ mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Nail Ps Population) – 1. Zeichen.....	10
Tabelle 10: Deskriptive Statistik für krankheitsspezifische gesundheitsbezogene Lebensqualität bezogen auf die psoriatische Nagelbeteiligung (NAPPA-QoL) in RCT RHBZ mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Nail Ps Population) – 2. Stigma.....	10
Tabelle 11: Deskriptive Statistik für krankheitsspezifische gesundheitsbezogene Lebensqualität bezogen auf die psoriatische Nagelbeteiligung (NAPPA-QoL) in RCT RHBZ mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Nail Ps Population) – 3. Alltagsleben.....	11
Tabelle 12: Deskriptive Statistik für krankheitsspezifische gesundheitsbezogene Lebensqualität bezogen auf die psoriatische Nagelbeteiligung (NAPPA-QoL) in RCT RHBZ mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Nail Ps Population) – Global Score.....	11
Tabelle 13: Ergebnisse für die Veränderung der krankheitsspezifischen gesundheitsbezogenen Lebensqualität, bezogen auf die psoriatische Nagelbeteiligung (NAPPA-QoL), von Baseline bis Woche 24 in RCT RHBZ mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Nail Ps Population) – Sensitivitätsanalyse (ANCOVA mit LOCF) – 1. Zeichen.....	12
Tabelle 14: Ergebnisse für die Veränderung der krankheitsspezifischen gesundheitsbezogenen Lebensqualität, bezogen auf die psoriatische Nagelbeteiligung (NAPPA-QoL), von Baseline bis Woche 24 in RCT RHBZ mit dem zu bewertenden	

Arzneimittel (Nail Ps Population) – Sensitivitätsanalyse (ANCOVA mit LOCF) – 2. Stigma.....	12
Tabelle 15: Ergebnisse für die Veränderung der krankheitsspezifischen gesundheitsbezogenen Lebensqualität, bezogen auf die psoriatische Nagelbeteiligung (NAPPA-QoL), von Baseline bis Woche 24 in RCT RHBZ mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Nail Ps Population) – Sensitivitätsanalyse (ANCOVA mit LOCF) – 3. Alltagsleben.....	12
Tabelle 16: Ergebnisse für die Veränderung der krankheitsspezifischen gesundheitsbezogenen Lebensqualität, bezogen auf die psoriatische Nagelbeteiligung (NAPPA-QoL), von Baseline bis Woche 24 in RCT RHBZ mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Nail Ps Population) – Sensitivitätsanalyse (ANCOVA mit LOCF) – Global Score.....	13
Tabelle 17: Zusammenfassende Gegenüberstellung der Ergebnisse aus den drei verschiedenen Analyseverfahren für kontinuierliche Endpunkte zur Ableitung des Zusatznutzens in der RHBZ Studie (Ixekizumab vs. Fumarsäureester)	14

Bezugnehmend auf das Schreiben des Gemeinsamen Bundesausschusses vom 12. Juli 2017 (Zeichen: Dea/RS) stellt der pharmazeutische Unternehmer im vorliegenden Dokument Nachauswertungen mit einer weiteren Ersetzungsstrategie für kontinuierliche Variablen (Kovarianzanalyse [ANCOVA] mit last observation carried forward [LOCF]) bezogen auf den Ixekizumab-Fumarsäureester-Vergleich (IXE- vs. FAE-Arm) in der RHBZ Studie (Teilanwendungsgebiet A) und Langzeitsicherheitsdaten im gesamten Anwendungsgebiet zur Verfügung.

Neue Ersetzungsstrategie für kontinuierliche Variablen (RHBZ Studie - ITT Population)

Für die Frühe Nutzenbewertung wurden kontinuierliche Endpunkte mittels ANCOVA mit modified baseline observation carried forward-Imputation (mBOCF) sowie mittels gemischten Modellen für Messwiederholungen (MMRM) ausgewertet und entsprechend in Modul 4A des Dossiers dargestellt [1].

Diese Arten der Auswertung waren im statistischen Analyseplan präspezifiziert. Sie sind allgemein akzeptiert und entsprechen dem wissenschaftlichen Standard für statistische Analysen im Anwendungsgebiet und bei notwendigen Ersetzungsstrategien.

In der Folge der mündlichen Anhörung sowie auf Anfrage des G-BA werden nun weitere Analysen mit einer alternativen Imputationsmethode für fehlende Werte, der LOCF, für solche kontinuierlichen Endpunkte, die für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogen werden, nachgereicht:

- Veränderung des prozentualen Anteils der betroffenen Körperoberfläche (BSA) von Baseline bis Woche 24 (ANCOVA mit LOCF).
- Veränderung des VAS Scores für Hautschmerzen von Baseline bis Woche 24 (ANCOVA mit LOCF).
- Veränderung des NAPPA-CLIN Scores für psoriatische Nagelbeteiligung von Baseline bis Woche 24 (ANCOVA mit LOCF).
- Veränderung des EQ-5D VAS Scores für den Gesundheitszustand von Baseline bis Woche 24 (ANCOVA mit LOCF).
- Veränderung des NAPPA-QoL Global Scores für krankheitsspezifische gesundheitsbezogene Lebensqualität bezogen auf die psoriatische Nagelbeteiligung von Baseline bis Woche 24 (ANCOVA mit LOCF).

Die folgenden Tabellen zeigen jeweils die deskriptive Statistik und ANCOVA mit LOCF für die jeweiligen Endpunkte. Abschließend erfolgt eine zusammenfassende Gegenüberstellung aller drei Auswerteverfahren (ANCOVA mit mBOCF und ANCOVA mit LOCF sowie MMRM).

Betroffene Körperoberfläche (BSA) – ITT Population**Tabelle 1:** Beschreibende Statistik des prozentualen Anteils der betroffenen Körperoberfläche

			FAE (N=54) n (%)	IXE (N=54) n (%)
Baseline	Nx		54 (100)	54 (100)
	Mean		23.8	25.1
	SD		16.34	16.19
Week 24	Nx		54 (100)	54 (100)
	Mean		19.9	3.5
	SD		17.17	8.54

Tabelle 2: Ergebnis für die mittlere (SD) Veränderung des prozentualen Anteils der betroffenen Körperoberfläche - Sensitivitätsanalyse (ANCOVA mit LOCF)

			Estimate	SE	95% CI	p-value
LS Mean Difference	Ixekizumab - Fumaric Acid Esters		-17.03	1.957	-20.89 -13.16	<.0001
Hedges' g	Ixekizumab - Fumaric Acid Esters		-1.66	0.222	-2.10 -1.23	

Hautschmerzen VAS – ITT Population**Tabelle 3:** Deskriptive Statistik für Hautschmerzen in RCT RHBZ mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population)

		F AE (N=54) n (%)	IXE (N=54) n (%)
Baseline			
	Mean	54 (100) 43.1	54 (100) 41.1
	SD	30.78	27.22
Week 24			
	Mean	54 (100) 35.1	54 (100) 6.8
	SD	29.83	14.58

Tabelle 4: Ergebnisse für die Veränderung der Hautschmerzen von Baseline bis Woche 24 in RCT RHBZ mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population) – Sensitivitätsanalyse (ANCOVA mit LOCF)

		Estimate	SE	95% CI	p-value
LS Mean Difference	Ixekizumab - Fumaric Acid Esters	-27.60	3.934	-35.37 -19.83	<.0001
Hedges' g	Ixekizumab - Fumaric Acid Esters	-1.34	0.212	-1.75 -0.92	

Nail Assessment in Psoriasis and Psoriatic Arthritis (NAPPA-CLIN) – ITT Population**Tabelle 5:** Deskriptive Statistik für die psoriatische Nagelbeteiligung in RCT RHBZ mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population)

		FAE (N=54) n (%)	IXE (N=54) n (%)
Baseline			
	Mean	27 (50.0)	35 (64.8)
	SD	13.9	10.2
Week 24			
	Mean	27 (50.0)	35 (64.8)
	SD	13.1	3.7
		9.88	4.53

Tabelle 6: Ergebnisse für die Veränderung der psoriatischen Nagelbeteiligung anhand des NAPPA-CLIN Scores von Baseline bis Woche 24 in RCT RHBZ mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Nail Ps Population^a) – Sensitivitätsanalyse (ANCOVA mit LOCF)

		Estimate	SE	95% CI	p-value
LS Mean Difference	Ixekizumab - Fumaric Acid Esters	-6.39	1.197	-8.77 -4.01	<.0001
Hedges' g	Ixekizumab - Fumaric Acid Esters	-1.36	0.281	-1.91 -0.81	

EQ-5D – ITT Population**Tabelle 7:** Deskriptive Statistik für Gesundheitszustand in RCT RHBZ mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population)

		FAE (N=54) n (%)	IXE (N=54) n (%)
Baseline			
	Mean	54 (100) 64.7	54 (100) 64.7
	SD	26.06	20.21
Week 24			
	Mean	54 (100) 65.8	54 (100) 82.2
	SD	26.96	15.03

Tabelle 8: Ergebnisse für die Veränderung des Gesundheitszustands von Baseline bis Woche 24 in RCT RHBZ mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population) – Sensitivitätsanalyse (ANCOVA mit LOCF)

		Estimate	SE	95% CI	p-value
LS Mean Difference	Ixekizumab - Fumaric Acid Esters	16.39	3.797	8.89 23.89	<.0001
Hedges' g	Ixekizumab - Fumaric Acid Esters	0.82	0.199	0.43 1.22	

Nail Assessment in Psoriasis and Psoriatic Arthritis (NAPPA-QoL) – ITT Population

Tabelle 9: Deskriptive Statistik für krankheitsspezifische gesundheitsbezogene Lebensqualität bezogen auf die psoriatische Nagelbeteiligung (NAPPA-QoL) in RCT RHBZ mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Nail Ps Population) – 1. Zeichen

		FAE (N=54) n (%)	IXE (N=54) n (%)
Baseline			
	Mean	29 (53.7)	34 (63.0)
	SD	2.1	1.9
Week 24			
	Mean	29 (53.7)	34 (63.0)
	SD	1.7	0.6
		1.29	0.84

Tabelle 10: Deskriptive Statistik für krankheitsspezifische gesundheitsbezogene Lebensqualität bezogen auf die psoriatische Nagelbeteiligung (NAPPA-QoL) in RCT RHBZ mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Nail Ps Population) – 2. Stigma

		FAE (N=54) n (%)	IXE (N=54) n (%)
Baseline			
	Mean	29 (53.7)	34 (63.0)
	SD	1.6	1.4
Week 24			
	Mean	29 (53.7)	34 (63.0)
	SD	1.3	0.5
		1.31	0.77

Tabelle 11: Deskriptive Statistik für krankheitsspezifische gesundheitsbezogene Lebensqualität bezogen auf die psoriatische Nagelbeteiligung (NAPPA-QoL) in RCT RHBZ mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Nail Ps Population) – 3. Alltagsleben

		FAE (N=54) n (%)	IXE (N=54) n (%)
Baseline			
	Mean	29 (53.7)	34 (63.0)
	SD	1.0	0.8
		1.12	0.76
Week 24			
	Mean	29 (53.7)	34 (63.0)
	SD	1.0	0.3
		1.20	0.39

Tabelle 12: Deskriptive Statistik für krankheitsspezifische gesundheitsbezogene Lebensqualität bezogen auf die psoriatische Nagelbeteiligung (NAPPA-QoL) in RCT RHBZ mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Nail Ps Population) – Global Score

		FAE (N=54) n (%)	IXE (N=54) n (%)
Baseline			
	Mean	29 (53.7)	34 (63.0)
	SD	1.6	1.3
		1.16	0.89
Week 24			
	Mean	29 (53.7)	34 (63.0)
	SD	1.3	0.5
		1.21	0.59

Tabelle 13: Ergebnisse für die Veränderung der krankheitsspezifischen gesundheitsbezogenen Lebensqualität, bezogen auf die psoriatische Nagelbeteiligung (NAPPA-QoL), von Baseline bis Woche 24 in RCT RHBZ mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Nail Ps Population) – Sensitivitätsanalyse (ANCOVA mit LOCF) – 1. Zeichen

		Estimate	SE	95% CI	p-value
LS Mean Difference	Ixekizumab - Fumaric Acid Esters	-0.89	0.213	-1.32 -0.47	<.0001
Hedges' g	Ixekizumab - Fumaric Acid Esters	-1.05	0.267	-1.57 -0.53	

Tabelle 14: Ergebnisse für die Veränderung der krankheitsspezifischen gesundheitsbezogenen Lebensqualität, bezogen auf die psoriatische Nagelbeteiligung (NAPPA-QoL), von Baseline bis Woche 24 in RCT RHBZ mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Nail Ps Population) – Sensitivitätsanalyse (ANCOVA mit LOCF) – 2. Stigma

		Estimate	SE	95% CI	p-value
LS Mean Difference	Ixekizumab - Fumaric Acid Esters	-0.64	0.200	-1.04 -0.25	0.0018
Hedges' g	Ixekizumab - Fumaric Acid Esters	-0.80	0.260	-1.31 -0.30	

Tabelle 15: Ergebnisse für die Veränderung der krankheitsspezifischen gesundheitsbezogenen Lebensqualität, bezogen auf die psoriatische Nagelbeteiligung (NAPPA-QoL), von Baseline bis Woche 24 in RCT RHBZ mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Nail Ps Population) – Sensitivitätsanalyse (ANCOVA mit LOCF) – 3. Alltagsleben

		Estimate	SE	95% CI	p-value
LS Mean Difference	Ixekizumab - Fumaric Acid Esters	-0.57	0.170	-0.90 -0.23	0.0012
Hedges' g	Ixekizumab - Fumaric Acid Esters	-0.84	0.261	-1.35 -0.33	

Tabelle 16: Ergebnisse für die Veränderung der krankheitsspezifischen gesundheitsbezogenen Lebensqualität, bezogen auf die psoriatische Nagelbeteiligung (NAPPA-QoL), von Baseline bis Woche 24 in RCT RHBZ mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Nail Ps Population) – Sensitivitätsanalyse (ANCOVA mit LOCF) – Global Score

		Estimate	SE	95% CI	p-value
LS Mean Difference	Ixekizumab - Fumaric Acid Esters	-0.68	0.173	-1.02 -0.34	0.0002
Hedges' g	Ixekizumab - Fumaric Acid Esters	-0.98	0.265	-1.50 -0.46	

Tabelle 17: Zusammenfassende Gegenüberstellung der Ergebnisse aus den drei verschiedenen Analyseverfahren für kontinuierliche Endpunkte zur Ableitung des Zusatznutzens in der RHBZ Studie (Ixekizumab vs. Fumarsäureester)

Endpunkt (Veränderung ggü. Baseline)	Analysemethode	LS Mean [95% KI] p-Wert ^c	Hedge's g [95% KI]	Irrelevanz- bereich (-0,20 bis 0,20) nicht überdeckt
Betroffene Körperoberfläche (BSA)				
<i>Ref: Modul 4A; Tabelle 4-23^b</i>	ANCOVA mit mBOCF	-15,38 [-19,08; -11,68] p<0,001	-1,6 [-2,04; -1,16]	Ja
<i>Ref: Modul 4A; Tabelle 4-24^b</i>	Sensitivitätsanalyse (MMRM)	-13,14 [-17,92; -8,36] p<0,001	-1,34 [-1,87; -0,80]	Ja
<i>Tabelle 2</i>	Sensitivitätsanalyse (ANCOVA mit LOCF)	-17,03 [-20,89; -13,16] p<0,001	-1,66 [-2,10; -1,23]	Ja
Hautschmerzen VAS				
<i>Ref: Modul 4A; Tabelle 4-34^b</i>	ANCOVA mit mBOCF	-26,62 [-34,69; -18,55] p<0,001	-1,27 [-1,7; -0,85]	Ja
<i>Ref: Modul 4A; Tabelle 4-35^b</i>	Sensitivitätsanalyse (MMRM)	-18,26 [-26,19; -10,33] p<0,001	-1,11 [-1,64; -0,59]	Ja
<i>Tabelle 4</i>	Sensitivitätsanalyse (ANCOVA mit LOCF)	-27,60 [-35,37; -19,83] p<0,001	-1,34 [-1,75; -0,92]	Ja
NAPPA-CLIN				
<i>Ref: Modul 4A; Tabelle 4-46^b</i>	ANCOVA mit mBOCF	-6,43 [-8,80; -4,07] p<0,001	-1,39 [-1,95; -0,84]	Ja
<i>Ref: Modul 4A; Tabelle 4-47^b</i>	Sensitivitätsanalyse (MMRM)	-7,16 [-10,53; -3,78] p<0,001	-1,42 [-2,16; -0,67]	Ja
<i>Tabelle 6</i>	Sensitivitätsanalyse (ANCOVA mit LOCF)	-6,39 [-8,77; -4,01] p<0,001	-1,36 [-1,91; -0,81]	Ja
EQ-5D VAS				
<i>Ref: Modul 4A; Tabelle 4-60^b</i>	ANCOVA mit mBOCF	10,82 [4,07; 17,58] p=0,002	0,63 [0,23; 1,03]	Ja
	Sensitivitätsanalyse (MMRM)	n.b. ^a	n.b. ^a	
<i>Tabelle 8</i>	Sensitivitätsanalyse (ANCOVA mit LOCF)	16,39 [8,89; 23,89] p<0,001	0,82 [0,43; 1,22]	Ja

Endpunkt (Veränderung ggü. Baseline)	Analysemethode	LS Mean [95% KI] p-Wert^c	Hedge's g [95% KI]	Irrelevanz- bereich (-0,20 bis 0,20) nicht überdeckt
NAPPA-QoL				
NAPPA-QoL – 1. Zeichen				
<i>Ref: Modul 4A; Tabelle 4-76^b</i>	ANCOVA mit mBOCF	-0,92 [-1,32; -0,51] p<0,001	-1,12 [-1,65; -0,59]	Ja
<i>Ref: Modul 4A; Tabelle 4-77^b</i>	Sensitivitätsanalyse (MMRM)	-0,68 [-1,23; -0,13] p=0,016	-0,80 [-1,47; -0,14]	Nein
<i>Tabelle 13</i>	Sensitivitätsanalyse (ANCOVA mit LOCF)	-0,89 [-1,32; -0,47] p<0,001	-1,05 [-1,57; -0,53]	Ja
NAPPA-QoL – 2. Stigma				
<i>Ref: Modul 4A; Tabelle 4-76^b</i>	ANCOVA mit mBOCF	-0,75 [-1,12; -0,38] p<0,001	-1,01 [-1,53; -0,49]	Ja
<i>Ref: Modul 4A; Tabelle 4-77^b</i>	Sensitivitätsanalyse (MMRM)	-0,50 [-0,96; -0,04] p=0,032	-0,70 [-1,36; -0,04]	Nein
<i>Tabelle 14</i>	Sensitivitätsanalyse (ANCOVA mit LOCF)	-0,64 [-1,04; -0,25] p=0,002	-0,80 [-1,31; -0,30]	Ja
NAPPA-QoL – 3. Alltagsleben				
<i>Ref: Modul 4A; Tabelle 4-76^b</i>	ANCOVA mit mBOCF	-0,56 [-0,89; -0,24] p<0,001	-0,88 [-1,39; -0,36]	Ja
<i>Ref: Modul 4A; Tabelle 4-77^b</i>	Sensitivitätsanalyse (MMRM)	-0,56 [-0,99; -0,14] p=0,010	-0,85 [-1,53; -0,18]	Nein
<i>Tabelle 15</i>	Sensitivitätsanalyse (ANCOVA mit LOCF)	-0,57 [-0,90; -0,23] p=0,001	-0,84 [-1,35; -0,33]	Ja
NAPPA-QoL - Global Score				
<i>Ref: Modul 4A; Tabelle 4-76^b</i>	ANCOVA mit mBOCF	-0,72 [-1,05; -0,40] p<0,001	-1,12 [-1,66; -0,59]	Ja
<i>Ref: Modul 4A; Tabelle 4-77^b</i>	Sensitivitätsanalyse (MMRM)	-0,57 [-1,01; -0,14] p=0,010	-0,85 [-1,52; -0,18]	Nein
<i>Tabelle 16</i>	Sensitivitätsanalyse (ANCOVA mit LOCF)	-0,68 [-1,02; -0,34] p<0,001	-0,98 [-1,50; -0,46]	Ja

Endpunkt (Veränderung ggü. Baseline)	Analysemethode	LS Mean [95% KI] p-Wert ^c	Hedge's g [95% KI]	Irrelevanz- bereich (-0,20 bis 0,20) nicht überdeckt
BSA: betroffene Körperoberfläche; EQ-5D: European Quality of Life – 5 Dimensions; KI: Konfidenzintervall; LOCF: last-observation-carried-forward; LS: Least Squares; mBOCF: modified baseline-observation-carried-forward; MMRM: mixed-model repeated measures; NAPPA: Nail Assessment in Psoriasis and Psoriatic Arthritis; n.b.: nicht berechnet; VAS: visuelle Analogskala. ^a MMRM-Analyse wurde aufgrund der limitierten Erhebungszeitpunkte nicht durchgeführt. ^b Resultate aus der ANCOVA mit mBOCF und der MMRM wurden Modul 4A entnommen [1]. ^c Entspricht dem Behandlungsarm-Unterschied in der Veränderung zu Baseline zwischen Ixekizumab vs. Fumarsäureester. Grau hinterlegt sind die Ergebnisse der neu durchgeführten ANCOVA mit LOCF-Analysen, welche vom G-BA nach der mündlichen Anhörung angefragt wurden.				

Über alle analysierten kontinuierlichen Endpunkte waren die Ergebnisse ermittelt anhand der ANCOVA mit mBOCF und der ANCOVA mit LOCF konsistent, in allen Fällen überdeckte das 95% Konfidenzintervall nicht den Irrelevanzbereich zwischen -0,2 bis 0,2.

Zusammenfassend ändert die Auswahl des Imputationsverfahrens für kontinuierliche Endpunkte die Aussage zur Ableitung des Zusatznutzens für Ixekizumab gegenüber Fumarsäureestern nicht, und ist somit ein weiterer Beleg für die Robustheit der Ergebnisse: Für die Reduktion des Anteils der betroffenen Körperoberfläche, der Hautschmerzen und der psoriatischen Nagelbeteiligung sowie für die Verbesserung des Gesundheitszustands und der krankheitsspezifischen gesundheitsbezogenen Lebensqualität ergibt sich wie zuvor ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen für Ixekizumab gegenüber Fumarsäureestern.

Für eine vollständige Auflistung der Endpunkte, welche einen Zusatznutzen für Ixekizumab gegenüber Fumarsäureestern anzeigen, siehe Modul 4A, Tabelle 4-105 [1].

Für ergänzende As-Observed –Analysen für wesentliche Endpunkte aus der RHBZ Studie, siehe RHBZ W24 CSR, Tabelle 6 [5].

Gesamtes Anwendungsgebiet – Beschreibung der Langzeit-Sicherheitsdaten

In der mündlichen Anhörung vom 11. Juli 2017 hat Lilly Langzeitdaten aus den Zulassungsstudien von Ixekizumab zur Sprache gebracht. Das gute Sicherheitsprofil von Ixekizumab, wie es in der Fachinformation beschrieben wird [2], wurde in einer integrierten Datenanalyse von 4.209 Patienten und einer Gesamtexpositionszeit von 6.480 Patientenjahre aus 7 klinischen Studien bestätigt [3].

Diese Sicherheitsdaten wurden wiederum in einer 108-Wochenanalyse der Phase 3 Zulassungsstudie UNCOVER-3 bestätigt [4].

Die aktuellsten Sicherheitsdaten dieses Jahres ausgehend von 5.689 Patienten (Gesamtexpositionszeit: 12.061,5 Patientenjahre, davon wurden 1.659 Patienten über 3 Jahre

behandelt) belegen eine gleichbleibende oder sinkende Inzidenzrate für unerwünschte Ereignisse insgesamt, und speziell für Infektionen, Reaktionen an der Injektionsstelle und maligner Erkrankungen. Wie in der Fachinformation beschrieben, sind die am häufigsten berichteten unerwünschten Ereignisse weiterhin Infektionen, insbesondere solche der oberen Atemwege. Die Mehrzahl der unerwünschten Ereignisse ist mild oder moderat. Diese Daten sind für den diesjährigen europäischen Kongress European Academy of Dermatology and Venerology 2017 (EADV) eingereicht und werden voraussichtlich im 4. Quartal dieses Jahres in einem Journal mit Peer-Review veröffentlicht.

Zusammenfassend wird mit diesen Langzeitdaten das gute Sicherheitsprofil von Ixekizumab aus der Fachinformation in der Behandlung von Patienten mit moderat bis schwerer Psoriasis über 2 und 3 Jahre (5.689 Patienten, Gesamtexpositionszeit von 12.061,5 Patientenjahren) bestätigt. Auch eine länger andauernde Behandlung mit Ixekizumab ist mit einem gleichbleibenden Sicherheitsprofil verbunden.

Referenzliste

[1] Lilly Deutschland GmbH, Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Ixekizumab (Taltz) - Modul 4A. 2017.

[2] Lilly Deutschland GmbH. Fachinformation Taltz® [online]. Stand: 10.2016 [Zugriff: 13.01.2017]. 2016.

[3] Strober et al. Short and long-term safety outcomes with ixekizumab from 7 clinical trials in psoriasis: Etanercept comparisons and integrated data. *J Am Acad Dermatol.* 2017; 76(3): 432-440.

[4] Blauvelt et al. Efficacy and Safety of Ixekizumab for the Treatment of Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis: Results Through 108 Weeks of a Randomized, Phase III Clinical Trial (UNCOVER-3). *J Am Acad Dermatol.* 2017; 76(6), Supplement 1:AB112.

[5] Eli Lilly and Company. IIF-EW-RHBZ 24-Week Clinical Study Report: A 24-Week, Multicenter, Randomized, Open-Label, Parallel-Group Study Comparing the Efficacy and Safety of Ixekizumab to Fumaric Acid Esters and Methotrexate in Patients with Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis who are Naïve to Systemic Treatment with an Extension Period. Stand: 20.02.2017. 2017.