



## **Zusammenfassende Dokumentation**

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

### **Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V**

Ixekizumab

Vom 21. Januar 2021

#### **Inhalt**

<b>A. Tragende Gründe und Beschluss</b> .....	<b>3</b>
1. Rechtsgrundlage .....	3
2. Eckpunkte der Entscheidung .....	3
3. Bürokratiekosten .....	12
4. Verfahrensablauf .....	12
5. Beschluss .....	14
6. Anhang .....	18
<b>B. Bewertungsverfahren</b> .....	<b>21</b>
1. Bewertungsgrundlagen.....	21
2. Bewertungsentscheidung .....	21
<b>C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens</b> ....	<b>22</b>
1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens .....	23
2. Ablauf der mündlichen Anhörung.....	27
3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen.....	28
4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung .....	28
5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens .....	30
5.1 Stellungnahme der Lilly Deutschland GmbH .....	30
5.2 Stellungnahme der Novartis Pharma GmbH.....	73
5.3 Stellungnahme der Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH.....	76
5.4 Stellungnahme der AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG .....	82
5.5 Stellungnahme der Almirall Hermal GmbH .....	88
5.6 Stellungnahme der Amgen GmbH.....	94
5.7 Stellungnahme der UCB Pharma GmbH .....	97

5.8	Stellungnahme des Verbands forschender Arzneimittelhersteller e.V. (vfa).....	102
5.9	Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), Fachausschuss der Bundesärztekammer .....	108
<b>D.</b>	<b>Anlagen .....</b>	<b>131</b>
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung.....	131
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	145

## **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**

Der Wirkstoff Ixekizumab (Taltz) wurde am 1. März 2017 erstmals in der Großen Deutschen Spezialitäten-Steuer (Lauer-Steuer) gelistet.

Am 26. Juni 2020 hat Ixekizumab die Zulassung für ein neues Anwendungsgebiet erhalten, das als größere Änderung des Typs 2 nach Anhang 2 Nummer 2 Buchstabe a der Verordnung (EG) Nr. 1234/2008 der Kommission vom 24. November 2008 über die Prüfung von Änderungen der Zulassungen von Human- und Tierarzneimitteln (ABl. L 334 vom 12.12.2008, S. 7) eingestuft wird.

Der pharmazeutische Unternehmer hat fristgerecht am 23. Juli 2020, d.h. spätestens innerhalb von vier Wochen nach der Unterrichtung des pharmazeutischen Unternehmers über die Genehmigung für ein neues Anwendungsgebiet, ein Dossier gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 2 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA zum Wirkstoff Ixekizumab mit dem neuen Anwendungsgebiet (Plaque-Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen) eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 2. November 2020 auf den Internetseiten des G-BA ([www.g-ba.de](http://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 (Patientenzahlen) 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 Methoden<sup>1</sup> 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 von mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen ab einem Alter von 6 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 25 kg, die für eine systemische Therapie in Frage kommen.

#### **Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 21.01.2021):**

siehe neues Anwendungsgebiet laut Zulassung

### **2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie**

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

Kinder und Jugendliche ab 6 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer chronischer Plaque-Psoriasis und einem Körpergewicht von mindestens 25 kg, die für eine systemische Therapie in Frage kommen.

#### **Zweckmäßige Vergleichstherapie:**

- Adalimumab oder Etanercept 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 praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.

---

<sup>1</sup> Allgemeine Methoden, Version 6.0 vom 05.11.2020. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

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. Im vorliegenden Anwendungsgebiet sind grundsätzlich folgende Wirkstoffe für Kinder und Jugendliche zugelassen:
- Ciclosporin
  - die *TNF-alpha-Inhibitoren* Adalimumab und Etanercept
  - die *Interleukin-Inhibitoren* Ustekinumab und Secukinumab
- zu 2. Nicht-medikamentöse Maßnahmen kommen im vorliegenden Anwendungsgebiet als alleinige zweckmäßige Vergleichstherapie nicht in Frage.
- zu 3. Im hier zu betrachtenden Anwendungsgebiet (Plaque-Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen) liegen keine Beschlüsse des G-BA vor.
- zu 4. Der allgemein anerkannte 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.

Zur Behandlung der Plaque-Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen, die für eine systemische Therapie in Frage kommen, sind in Deutschland die TNF-alpha-Inhibitoren Adalimumab und Etanercept (schwere Form der Plaque-Psoriasis) sowie der Interleukin-Inhibitor Ustekinumab (mittelschwere bis schwere Plaque-Psoriasis) zugelassen. Anhand der Evidenz lässt sich kein klinischer Vorteil für einen der drei Wirkstoffe ableiten, der eine Präferenz bei der Bestimmung als zweckmäßige Vergleichstherapie stützen würde.

Dem IL-17-Inhibitor Secukinumab wurde erst kürzlich eine Zulassung in der Plaque-Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen erteilt, so dass dieser derzeit in dieser Indikation noch nicht als in der Versorgung etabliert angesehen werden kann; auch steht für Secukinumab in der Plaque-Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen die frühe Nutzenbewertung noch aus.

Die Anwendung des Wirkstoffs Ciclosporin (schwere Form der Plaque-Psoriasis) wird gemäß Zulassung für Kinder unter 16 Jahren nicht empfohlen. Da Ciclosporin somit für einen überwiegenden Patientenanteil der Kinder und Jugendlichen keine Therapieoption darstellt und zudem nicht empfohlen wird, ist Ciclosporin nicht Bestandteil der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Demzufolge werden für Kinder und Jugendliche ab einem Alter von 6 Jahren mit Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie in Frage kommen, die Wirkstoffe Adalimumab, Etanercept und Ustekinumab als gleichermaßen zweckmäßige Vergleichstherapien bestimmt.

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:

Kinder und Jugendliche ab 6 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer chronischer Plaque-Psoriasis und einem Körpergewicht von mindestens 25 kg, die für eine systemische Therapie in Frage kommen.

Für Kinder und Jugendliche ab 6 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer chronischer Plaque-Psoriasis und einem Körpergewicht von mindestens 25 kg, die für eine systemische Therapie in Frage kommen, ist der Zusatznutzen für Ixekizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.

Begründung:

Der pharmazeutische Unternehmer legt in seinem Dossier für die Bewertung des Zusatznutzens von Ixekizumab keine geeigneten direkt-vergleichenden Studien mit einer ausreichend langen Studiendauer gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.

Für die Ableitung des Zusatznutzens überträgt der pharmazeutische Unternehmer Ergebnisse der Studie IXORA-S, einer multizentrischen, aktiv kontrollierten, zweiarmigen Phase-III-Studie zum Vergleich von Ixekizumab mit Ustekinumab bei erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis auf die Population der Kinder und Jugendlichen. Die Studie IXORA-S wurde zur frühen Nutzenbewertung von Ixekizumab zur Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis herangezogen (Beschluss vom 17. August 2017). Den Daten zu Erwachsenen stellt der pharmazeutische Unternehmer Daten zu Ixekizumab für Kinder und Jugendliche aus der Studie IXORA-PEDS gegenüber. Mit der Studie IXORA-PEDS liegen zusätzlich direkt-vergleichende Daten zum Vergleich von Ixekizumab gegenüber Etanercept vor. Diese Studie kann jedoch insbesondere aufgrund der Studiendauer von 12 Wochen nicht für die Nutzenbewertung herangezogen werden.

Unbeschadet der Frage, ob im vorliegenden Anwendungsgebiet ein Evidenztransfer in Erwägung gezogen werden kann, sind die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Auswertungen für die Übertragung des Zusatznutzens ungeeignet. Obwohl für die Gegenüberstellung der Studien IXORA-S und IXORA-PEDS Daten für Auswertungszeitpunkte zu Woche 48 bzw. 52 vorliegen, bereitet der pharmazeutische Unternehmer ausschließlich 24-Wochen Daten im Dossier auf. Weiterhin werden nur Ergebnisse für einen Teil der in den Studien erhobenen patientenrelevanten Endpunkte vorgelegt.

Auch das Vorgehen bei der Aufarbeitung der Ergebnisse und der Übertragung des Zusatznutzens ist inkonsequent und inhaltlich nicht sachgerecht. Auf die vom pharmazeutischen Unternehmer zur Übertragung der Evidenz gebildeten Teilpopulationen der Studien IXORA-S und IXORA-PEDS wird sich letztlich beim Transfer des Zusatznutzens nicht bezogen, hingegen wird der Zusatznutzen der Gesamtpopulation der Erwachsenen auf alle vom Anwendungsgebiet umfassten Kinder und Jugendlichen übertragen. Dies ist nicht sachgerecht, da durch die Bildung der Teilpopulationen die von der Zulassung umfasste Population der Kinder und Jugendlichen sehr stark eingeschränkt wurde.

Es fehlt jegliche Auseinandersetzung mit der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie im Anwendungsgebiet für Kinder und Jugendliche. Der pharmazeutische Unternehmer führt im Rahmen weiterer Untersuchungen keine Informationsbeschaffung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie im Anwendungsgebiet der vorliegenden Fragestellung durch.

Darüber hinaus ist die Vergleichbarkeit der Krankheitsverläufe der Erwachsenen gegenüber Kindern und Jugendlichen mit Unsicherheiten behaftet, da keine Nachweise vorgelegt wurden, welche eine Vergleichbarkeit nahelegen.

Das Vorgehen des pharmazeutischen Unternehmers bei der Informationsbeschaffung, der Aufarbeitung der Ergebnisse und der Übertragung des Zusatznutzens von Ixekizumab von Erwachsenen auf Kinder und Jugendliche ist somit nicht sachgerecht und führt daher zu einer nicht interpretierbaren Datenlage, weshalb sich ein Zusatznutzen nicht ableiten lässt.

In der Gesamtschau kommt der G-BA daher zu dem Ergebnis, dass für Kinder und Jugendliche mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis der Zusatznutzen für Ixekizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt ist.

#### **2.1.4 Kurzfassung der Bewertung**

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung eines neuen Anwendungsgebietes für dem Wirkstoff Ixekizumab. Das hier bewertete Anwendungsgebiet lautet: „Taltz ist angezeigt für die Behandlung von mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen ab einem Alter von 6 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 25 kg, die für eine systemische Therapie in Frage kommen.“

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde Adalimumab oder Etanercept oder Ustekinumab vom G-BA bestimmt.

Für die Ableitung des Zusatznutzens überträgt der pharmazeutische Unternehmer Ergebnisse der Studie IXORA-S, einer multizentrischen, aktiv kontrollierten, zweiarmigen Phase-III-Studie zum Vergleich von Ixekizumab mit Ustekinumab bei erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis auf die Population der Kinder und Jugendlichen. Unbeschadet der Frage, ob im vorliegenden Anwendungsgebiet ein Evidenztransfer in Erwägung gezogen werden kann, ist das Vorgehen des pharmazeutischen Unternehmers bei der Informationsbeschaffung, der Aufarbeitung der Ergebnisse und der Übertragung des Zusatznutzens von Ixekizumab von Erwachsenen auf Kinder und Jugendliche nicht sachgerecht und führt daher zu einer nicht interpretierbaren Datenlage, weshalb sich ein Zusatznutzen nicht ableiten lässt. Darüber hinaus ist die Vergleichbarkeit der Krankheitsverläufe der Erwachsenen gegenüber Kindern und Jugendlichen mit Unsicherheiten behaftet, da keine Belege vorgelegt wurden, welche eine Vergleichbarkeit nahelegen.

In der Gesamtschau kommt der G-BA daher zu dem Ergebnis, dass für Kinder und Jugendliche mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis der Zusatznutzen für Ixekizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt ist.

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

Bei den Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV). Den Angaben werden die Daten des pharmazeutischen Unternehmers aus dem Dossier zugrunde gelegt. Die Zahlen basieren auf Prävalenz- und Inzidenzdaten von diagnostizierten Patienten. Die Berechnung der Anzahl ist in der Gesamtschau mit Unsicherheiten behaftet und zumindest bei der Obergrenze ist von einer Überschätzung der Patientenzahlen auszugehen.

Auch die nachgelieferte Untersuchung des IQWiG zu den Patientenzahlen steht der Herleitung nicht entgegen.

### 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: 8. Dezember 2020):

[https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/taltz-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/taltz-epar-product-information_de.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 partiellm 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-Taxe (Stand: 1. Januar 2021).

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist. Für die Berechnung der „Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr“, Zeitintervalle zwischen einzelnen Behandlungen und für die maximale Therapiedauer, sofern in der Fachinformation angegeben, wird die Zeiteinheit „Tage“ verwendet.

Die Anwendung von Etanercept zur Behandlung der Plaque-Psoriasis ist laut Fachinformation für 24 Wochen vorgesehen, eine erneute Behandlung mit Etanercept kann jedoch indiziert sein.

#### Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr	Behandlungsdauer/Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Ixekizumab	1 x alle 28 Tage	13	1	13
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Adalimumab	1 x alle 14 Tage	26,1	1	26,1
Etanercept	1 x alle 7 Tage	24	1	24
Ustekinumab	1 x alle 84 Tage	4,3	1	4,3

#### Verbrauch:

Für die Berechnung der Dosierungen in Abhängigkeit des Körpergewichts wurden das entsprechend dem zu bewertendem Anwendungsgebiet vorliegende Mindestkörpergewicht von 25 kg und die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Repräsentativstatistik

„Mikrozensus 2017 – Körpermaße der Bevölkerung“ zugrunde gelegt (durchschnittliches Körpergewicht von 17 < 18-Jährigen: 67,0 kg).<sup>2</sup>

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

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>					
Ixekizumab	80 mg	80 mg	1 x 80 mg	13	13 x 80 mg
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>					
Adalimumab	20 mg -	20 mg -	1 x 20 mg -	26,1	26,1 x 20 mg -
	40 mg	40 mg	1 x 40 mg	26,1	26,1 x 40 mg
Etanercept	0,8 mg/kg KG	20 mg -	1 x 25 mg -	24	24 x 25 mg -
	ab 62,5 kg KG	50 mg	1 x 50 mg	24	24 x 50 mg
Ustekinumab	18,8 mg- 45 mg	18,8 mg- 45 mg	1 x 45 mg	4,3	4,3 x 45 mg

#### Kosten:

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.

<sup>2</sup> Statistisches Bundesamt, Wiesbaden 2018: <http://www.gbe-bund.de/>

## Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungsg röße	Kosten (Apotheken abgabe- preis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschrie bener Rabatte
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>					
Ixekizumab	3 IFE	4.175,73 €	1,77 €	0,00 €	4173,96 €
Ixekizumab	3 PEN	4.175,73 €	1,77 €	0,00 €	4173,96 €
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>					
Adalimumab 20 mg	1 ILO	255,95 €	1,77 €	13,56 €	240,62 €
Adalimumab 40 mg	6 ILO	2.804,66 €	1,77 €	156,90 €	2.645,99 €
Etanercept 25 mg <sup>3</sup>	24 TRS	4.290,44 €	1,77 €	345,36 €	3.943,31 €
Etanercept 50 mg <sup>3</sup>	12 ILO	4.231,41 €	1,77 €	340,54 €	3.889,10 €
Ustekinumab 45 mg	1 IFE	5.258,42 €	1,77 €	297,03 €	4.959,62 €
Ustekinumab 45 mg	1 ILO	5.258,42 €	1,77 €	297,03 €	4.959,62 €
Abkürzungen: IFE = Injektionslösung in einer Fertigspritze; ILO = Injektionslösung; PEN = Injektionslösung in einem Fertigen; TRS = Trockensubstanz mit Lösungsmittel					

Stand Lauer-Taxe: 1. Januar 2021

### 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 Fachinformation 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 einige der Wirkstoffe der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Adalimumab, Etanercept, und Ustekinumab) 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)) sowie um eine Thoraxröntgenaufnahme. Der Tuberkulin-Hauttest wird aufgrund mangelnder Sensitivität und Spezifität wie auch der Möglichkeit einer „Sensibilisierung“ nicht abgebildet. Diese Untersuchungen sind bei der Anwendung von Ixekizumab nicht erforderlich.

Zudem sind die Patienten auf das Vorliegen einer HBV-Infektion zu testen, bevor die Behandlung mit Adalimumab und Etanercept eingeleitet wird. Diese Untersuchungen sind bei der Anwendung von Ustekinumab hingegen nicht erforderlich, und fallen zudem bei der Anwendung von Ixekizumab als zu bewertendes Arzneimittel ebenfalls regelhaft nicht an. Für

<sup>3</sup> Festbetrag

die Diagnostik bei Verdacht auf eine chronische Hepatitis B sind sinnvoll aufeinander abgestimmte Schritte erforderlich<sup>4</sup>. 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.

Insgesamt fallen für die Diagnostik bei Verdacht auf eine chronische Hepatitis B sowie hinsichtlich der Untersuchungen auf Tuberkuloseinfektionen zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die sich regelhaft zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie unterscheiden und folglich als zusätzlich notwendige GKV-Leistungen im Beschluss berücksichtigt werden.

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der Leistung	Anzahl	Kosten pro Einheit	Kosten pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel: Ixekizumab				
entfällt				
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Adalimumab Etanercept 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 Etanercept Ustekinumab	Röntgen-Thoraxaufnahme (GOP 34241)	1	16,24 €	16,24 €
Adalimumab Etanercept	HBs-Antigen (GOP 32781)	1	5,50 €	5,50 €
	anti-HBs-Antikörper (GOP 32617) <sup>5</sup>	1	5,50 €	5,50 €
	anti-HBc-Antikörper (GOP 32614)	1	5,90 €	5,90 €
	HBV-DNA (GOP 32823) <sup>6</sup>	1	89,50 €	89,50 €

<sup>4</sup> „Aktualisierung der S3-Leitlinie zur Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-B-Virusinfektion AWMF-Register-Nr.: 021/011“ [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/021-011l\\_S3\\_Hepatitis\\_B\\_Virusinfektionen\\_Prophylaxe\\_Diagnostik\\_Therapie\\_2011-abgelaufen.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/021-011l_S3_Hepatitis_B_Virusinfektionen_Prophylaxe_Diagnostik_Therapie_2011-abgelaufen.pdf)

<sup>5</sup> Nur wenn HBs-Antigen negativ und anti-HBc-Antikörper positiv

<sup>6</sup> Abrechnung der GOP 32823 vor oder während der antiviralen Therapie mit Interferon und/oder Nukleinsäureanaloge möglich.

### 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 Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 25. Juni 2019 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.

Am 23. Juli 2020 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Ixekizumab beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 24. Juli 2020 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 24. Juli 2020 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 2. November 2020 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 23. November 2020.

Die mündliche Anhörung fand am 7. Dezember 2020 statt.

Mit Schreiben vom 22. Dezember 2020 wurde das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung von Patientenzahlen beauftragt. Das vom IQWiG erstellte Addendum wurde dem G-BA am 5. Januar 2021 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 12. Januar 2021 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 21. Januar 2021 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

#### Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	25. Juni 2019	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	2. Dezember 2020	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	7. Dezember 2020	Durchführung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	22. Dezember 2020	Beauftragung des IQWiG mit einer Nachbewertung der Patientenzahlen

AG § 35a	15. Dezember 2020 6. Januar 2021	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	12. Januar 2021	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	21. Januar 2021	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 21. Januar 2021

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

## 5. Beschluss

### **des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V**

Ixekizumab (neues Anwendungsgebiet: Plaque-Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen)

Vom 21. Januar 2021

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 21. Januar 2021 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 17. Dezember 2020 (BAnz AT 08.02.2021 B2), wie folgt zu ändern:

**I. In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Ixekizumab gemäß dem Beschluss vom 16. August 2018 nach Nr. 4 folgende Angaben angefügt:**

## Ixekizumab

Beschluss vom: 21. Januar 2021  
In Kraft getreten am: 21. Januar 2021  
BAnz AT 23.02.2021 B2

### Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 26. Juni 2020):

Taltz ist angezeigt für die Behandlung von mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen ab einem Alter von 6 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 25 kg, die für eine systemische Therapie in Frage kommen.

### Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 21. Januar 2021):

siehe neues Anwendungsgebiet laut Zulassung

#### 1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Kinder und Jugendliche ab 6 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer chronischer Plaque-Psoriasis und einem Körpergewicht von mindestens 25 kg, die für eine systemische Therapie in Frage kommen.

#### Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Adalimumab oder Etanercept oder Ustekinumab

#### Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Ixekizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

#### Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	n.b.	Es liegen keine geeigneten Daten vor.
Morbidität	n.b.	Es liegen keine geeigneten Daten vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	n.b.	Es liegen keine geeigneten Daten vor.
Nebenwirkungen	n.b.	Es liegen keine geeigneten Daten vor.

Erläuterungen:  
↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit  
↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit  
↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit  
↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit  
↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied  
∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.  
n. b.: nicht bewertbar

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

Kinder und Jugendliche ab 6 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer chronischer Plaque-Psoriasis und einem Körpergewicht von mindestens 25 kg, die für eine systemische Therapie in Frage kommen.

ca. 270 – 2035 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: 8. Dezember 2020):

[https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/taltz-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/taltz-epar-product-information_de.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:

Kinder und Jugendliche ab 6 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer chronischer Plaque-Psoriasis und einem Körpergewicht von mindestens 25 kg, die für eine systemische Therapie in Frage kommen.

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Ixekizumab	18.087,16 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Adalimumab	6.280,18 € - 11.510,06 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	180,64 €
Gesamt	6.460,82 € - 11.690,70 €
Etanercept	3.943,31 € - 7.778,20 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	180,64 €
Gesamt	4.123,95 € - 7.958,84 €
Ustekinumab	21.326,37 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	74,24 €
Gesamt	20.400,61 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. Januar 2021)

II. Der Beschluss tritt am Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 21. Januar 2021 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den 21. Januar 2021

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

## **6. Anhang**

### **6.1. Veröffentlichung im Bundesanzeiger**



**Bundesministerium für Gesundheit**

**Bekanntmachung  
eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses  
über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:  
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen  
nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)  
Ixekizumab  
(neues Anwendungsgebiet: Plaque-Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen)**

Vom 21. Januar 2021

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 21. Januar 2021 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BANz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die durch die Bekanntmachung vom 17. Dezember 2020 (BANz AT 08.02.2021 B2) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I.

In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Ixekizumab gemäß dem Beschluss vom 16. August 2018 nach Nummer 4 folgende Angaben angefügt:

**Ixekizumab**

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 26. Juni 2020):

Taltz ist angezeigt für die Behandlung von mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen ab einem Alter von 6 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 25 kg, die für eine systemische Therapie in Frage kommen.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 21. Januar 2021):

siehe neues Anwendungsgebiet laut Zulassung

**1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

Kinder und Jugendliche ab 6 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer chronischer Plaque-Psoriasis und einem Körpergewicht von mindestens 25 kg, die für eine systemische Therapie in Frage kommen.

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Adalimumab oder Etanercept oder Ustekinumab

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Ixekizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	n. b.	Es liegen keine geeigneten Daten vor.
Morbidität	n. b.	Es liegen keine geeigneten Daten vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	n. b.	Es liegen keine geeigneten Daten vor.
Nebenwirkungen	n. b.	Es liegen keine geeigneten Daten vor.

Erläuterungen:

- ↑ : positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
- ↓ : negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
- ↑↑ : positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
- ↓↓ : negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
- ↔ : kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied
- ∅ : Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.
- n. b.: nicht bewertbar

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

Kinder und Jugendliche ab 6 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer chronischer Plaque-Psoriasis und einem Körpergewicht von mindestens 25 kg, die für eine systemische Therapie in Frage kommen.

ca. 270 bis 2 035 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: 8. Dezember 2020):

[https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/taltz-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/taltz-epar-product-information_de.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:

Kinder und Jugendliche ab 6 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer chronischer Plaque-Psoriasis und einem Körpergewicht von mindestens 25 kg, die für eine systemische Therapie in Frage kommen.

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
<b>Zu bewertendes Arzneimittel:</b>	
Ixekizumab	18 087,16 €
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</b>	
Adalimumab	6 280,18 € – 11 510,06 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	180,64 €
Gesamt	6 460,82 € – 11 690,70 €
Etanercept	3 943,31 € – 7 778,20 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	180,64 €
Gesamt	4 123,95 € – 7 958,84 €
Ustekinumab	21 326,37 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	74,24 €
Gesamt	20 400,61 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. Januar 2021)

## II.

Der Beschluss tritt am Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 21. Januar 2021 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den 21. Januar 2021

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende  
Prof. Hecken

## **B. Bewertungsverfahren**

### **1. Bewertungsgrundlagen**

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 23. Juli 2020 ein Dossier zum Wirkstoff Ixekizumab eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 2. November 2020 auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) zur Stellungnahme veröffentlicht. Das vom IQWiG erstellte Addendum (Patientenzahlen) zur Nutzenbewertung wurde dem G-BA am 5. Januar 2021 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 (Patientenzahlen) 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

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Ixekizumab (Neues Anwendungsgebiet: Plaque-Psoriasis bei Kindern und Ju



Gemeinsamer  
Bundesausschuss

## Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Ixekizumab (Neues Anwendungsgebiet: Plaque-Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen  $\geq 6$  bis  $< 18$  Jahre, Körpergewicht  $\geq 25$  kg)

### Steckbrief

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

### Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.08.2020
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 02.11.2020
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 23.11.2020
- **Beschlussfassung:** Ende Januar 2021
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

## Bemerkungen

Nutzenbewertung nach 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 2 VerfO

### Aktuelle Information anlässlich der Risikobewertung des RKI zu COVID-19

Aufgrund der zwingend angezeigten Infektionsschutzmaßnahmen wird die mündliche Anhörung derzeit mittels Videokonferenz durchgeführt. Informationen zur Teilnahme an der Anhörung erhalten Sie nach erfolgreicher Anmeldung.

## Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2020-08-01-D-570)

### Modul 1

(PDF 191.78 kB)

### Modul 2

(PDF 147.04 kB)

### Modul 3

(PDF 873.89 kB)

### Modul 4

(PDF 4.56 MB)

## Zweckmäßige Vergleichstherapie

### Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

(PDF 2.58 MB)

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Ixekizumab (Taltz®)

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

02.11.2020 - Seite 1 von 4

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Ixekizumab (Neues Anwendungsgebiet: Plaque-Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen)  
Taltz ist angezeigt für die Behandlung von mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen ab einem Alter von 6 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 25 kg, die für eine systemische Therapie in Frage kommen.

### Zweckmäßige Vergleichstherapie

- Adalimumab oder Etanercept oder Ustekinumab

Stand der Information: Juni 2019

*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). Es wird darauf hingewiesen, dass die rechtlich verbindliche Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erst mit dem Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 3 SGB V erfolgt.*

### Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 02.11.2020 veröffentlicht:

#### **Nutzenbewertung IQWiG**

(PDF 479,70 kB)

### Stellungnahmen

#### Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 23.11.2020
  - Mündliche Anhörung: 07.12.2020
- Bitte melden Sie sich bis zum 30.11.2020 **per E-Mail** an.

#### Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das **Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V** zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen:

#### **Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Word**

(Word 155,50 kB)

#### 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 **23.11.2020** elektronisch bevorzugt über das Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V einzureichen: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/>. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich ([nutzenbewertung35a@g-ba.de](mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de) mit Betreffzeile *Stellungnahme - Ixekizumab - 2020-08-01-D-570*). 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 07.12.2020 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 30.11.2020 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: Ende Januar 2021). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

#### Beschlüsse

#### Zugehörige Verfahren

Weitere Bewertungsverfahren zu diesem Wirkstoff:

[Verfahren vom 01.03.2017 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)

[Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Ixekizumab \(Neues Anwendungsgebiet: Plaque-Psoriasis bei Kindern und Ju\)](#)  
[Verfahren vom 01.03.2018 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)  
[Verfahren vom 01.08.2020 \(Stellungnahmeverfahren eröffnet\)](#)

**[Letzte Änderungen](#)** | **[als RSS-Feed](#)**

## 2. Ablauf der mündlichen Anhörung



### Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 07.12.2020 um 15:00 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

---

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

#### Ablauf

- 1) **Allgemeine Aspekte**
- 2) **Zweckmäßige Vergleichstherapie<sup>1</sup>**
- 3) **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit<sup>1</sup> des Zusatznutzens**
- 4) **Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen**
- 5) **Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**
- 6) **Therapiekosten, auch im Vergleich<sup>1</sup> zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

---

<sup>1</sup>Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

### 3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Lilly Deutschland GmbH	23.11.2020
Novartis Pharma GmbH	17.11.2020
Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH	17.11.2020
AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG	20.11.2020
Almirall Hermal GmbH	20.11.2020
Amgen GmbH	20.11.2020
UCB Pharma GmbH	23.11.2020
Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. (vfa)	23.11.2020
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), Fachausschuss der Bundesärztekammer	23.11.2020

### 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						
Kretschmer, Fr. Prof. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Fotiou, Hr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Saure, Hr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Görgen, Hr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Novartis Pharma GmbH						
Biermann, Fr. Dr.	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Marx, Fr. Dr.	ja	ja	nein	nein	nein	nein
Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH						
Bahr, Hr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG						
Sellenthin, Fr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Werner, Fr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Almirall Hermal GmbH						
Dykukha, Hr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Sandner, Hr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Amgen GmbH						
Stein, Fr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Bartsch, Hr.	ja	nein	j	nein	nein	nein

UCB Pharma GmbH						
Heidbrede, Fr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Bunsen, Hr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. (vfa)						
Rasch, Hr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja

## 5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

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

### 5.1 Stellungnahme der Lilly Deutschland GmbH

Datum	23. November 2020
Stellungnahme zu	Ixekizumab (Taltz®) – Plaque-Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen, IQWiG-Bericht Nr. 991 (Auftrag A20-65; Version 1.0; Stand 29.10.2020)
Stellungnahme von	<i>Lilly Deutschland GmbH Werner-Reimers-Straße 2-4 61352 Bad Homburg</i>

**Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten** Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
----------------------	---

### Allgemeine Anmerkungen

Als pharmazeutischer Unternehmer (pU) und Hersteller des Wirkstoffs Ixekizumab (Taltz®) nimmt die Lilly Deutschland GmbH (im Folgenden: Lilly) Stellung zu der Nutzenbewertung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) Bericht Nr. 991 (Auftrag A20-65; Version 1.0; Stand 29.10.2020) für das am 23.07.2020 eingereichte Nutzendossier.

Ixekizumab erhielt am 26.06.2020 durch die Europäische Kommission eine Zulassungserweiterung für die Behandlung der **Plaque-Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen**:

Ixekizumab ist angezeigt für die Behandlung von mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen ab einem Alter von 6 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 25 kg, die für eine systemische Therapie in Frage kommen (1).

Für das vorliegende Anwendungsgebiet wurden vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) die Wirkstoffe Adalimumab, Etanercept und Ustekinumab als zweckmäßigen Vergleichstherapien (ZVT) definiert (2).

Für die Nutzenbewertung wurden seitens Lilly verschiedene Auswertungen vorgelegt, die die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Ixekizumab im vorliegenden Anwendungsgebiet belegen (3).

1. Basierend auf der IXORA-PEDS Studie wurde ein direkter Vergleich von Ixekizumab gegenüber Etanercept zu Woche 12 vorgelegt. Auch wenn dieser Vergleich aufgrund der Beobachtungsdauer nicht den methodischen Anforderungen der Nutzenbewertung entspricht und nur ergänzend im Dossier dargestellt wurde, so zeigen die Ergebnisse, dass die Behandlung mit Ixekizumab schneller zum Therapieziel führt als die Behandlung mit Etanercept. Statistisch signifikante Vorteile zu Woche 12 konnten bei den Morbiditätspunkten Psoriasis Area and Severity Index PASI 90, PASI 100 und dem Patient Global Assessment (PatGA) gezeigt werden.

Die einleitenden Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.

**Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten** Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>2. Ebenfalls ergänzend wurde die Langzeitsicherheit von Ixekizumab bei Kindern und Jugendlichen basierend auf den Ergebnissen der IXORA-PEDS zu Woche 48 dargestellt. Die Studienergebnisse belegen die gute Sicherheit und Verträglichkeit von Ixekizumab, welche insgesamt konsistent mit derjenigen bei Erwachsenen ist.</p> <p>3. Die Zusatznutzenableitung fand im Rahmen eines Evidenztransfers statt, der anhand speziell adjustierter Populationen der beiden randomisierten, kontrollierten Studien (RCT) IXORA-PEDS und IXORA-S zu Woche 24 durchgeführt wurde.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Auf Basis der Ergebnisse der IXORA-S zu Woche 24 wurde Ixekizumab bei erwachsenen Patienten mit Plaque-Psoriasis durch den G-BA bereits ein Zusatznutzen attestiert (Vorgangsnummer 2017-03-01-D-275) (4).</li> <li>• Ixekizumab hat einen vergleichbaren Wirkmechanismus bei Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen. Ein Unterschied bezüglich der Pharmakokinetik konnte nicht nachgewiesen werden.</li> <li>• Die Manifestation und Progression der Plaque-Psoriasis sind bei Kindern und Jugendlichen sowie bei Erwachsenen vergleichbar.</li> <li>• Die durch den G-BA definierte ZVT für die pädiatrische und die erwachsene Population mit Plaque-Psoriasis stimmt überein.</li> <li>• Ein vergleichbares klinisches Ansprechen und eine vergleichbare Sicherheit von Ixekizumab bei Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen wird anhand des Evidenztransfers belegt.</li> </ul>	

**Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten** Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Da alle diese Kriterien erfüllt sind, kann der geringe Zusatznutzen, der für Ixekizumab in der erwachsenen Teilpopulation B mit Plaque-Psororiasis festgestellt wurde (Vorgangsnummer 2017-03-01-D-275), auf das pädiatrische Anwendungsgebiet transferiert werden.</p> <p>Im vorliegenden Dokument wird im Einzelnen zu folgenden Aspekten Stellung genommen:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. <b>Evidenztransfer: Selektion patientenrelevanter Endpunkte und Auswertungszeitpunkte</b></li> <li>2. <b>Evidenztransfer: Anwendung für die pädiatrische Population in ihrer Gesamtheit</b></li> <li>3. <b>Evidenztransfer: Übertragung des Zusatznutzens</b></li> <li>4. <b>Ixekizumab: Patientenalter ist kein Effektmodifikator</b></li> <li>5. <b>Ergänzend dargestellter Vergleich von Ixekizumab mit Etanercept zu Woche 12 für die vorliegende Nutzenbewertung</b></li> <li>6. <b>Weitere Untersuchungen: Informationsbeschaffung zu Ustekinumab im vorliegenden Anwendungsgebiet</b></li> <li>7. <b>Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie</b></li> <li>8. <b>Informationen zum Krankheitsverlauf</b></li> <li>9. <b>Erläuterungen zu den in der Routinedatenanalyse verwendeten Biologika</b></li> <li>10. <b>Erläuterungen zur Möglichkeit der Einschränkung der Zielpopulation anhand des zusätzlichen Diagnose-codes L40.70! in der Auswertung der Stichprobe</b></li> </ol>	

**Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten** Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>11. Berechnung der Untergrenze der Jahrestherapiekosten von Etanercept</b></p> <p>Ein Abkürzungsverzeichnis und eine Referenzliste befinden sich im Anhang dieses Dokuments.</p>	

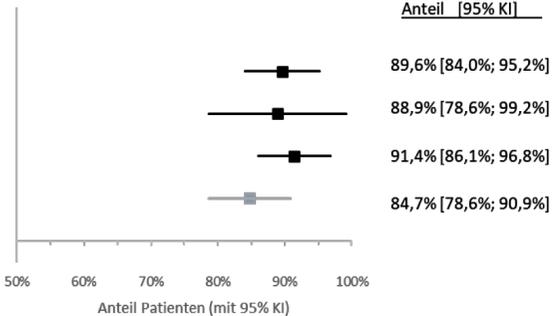
## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

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)
S.5	<p><b>1. Evidenztransfer: Selektion der dargestellten patientenrelevanten Endpunkte und Auswertungszeitpunkte</b></p> <p>Das IQWiG stellt fest, dass im Rahmen des vorgelegten Evidenztransfers nur für einen Teil der in den Studien erhobenen patientenrelevanten Endpunkte Auswertungen vorgelegt wurden. Darüber hinaus weist das IQWiG darauf hin, dass diese Daten nur zum Auswertungszeitpunkt Woche 24 vorgelegt wurden.</p> <p><b>Anmerkung:</b></p> <p>Um einen Evidenztransfer im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung durchzuführen, wurden seitens Lilly ausschließlich die Daten herangezogen, welche die Grundlage für den Beschluss im Verfahren von Ixekizumab bei erwachsenen Patienten mit Plaque-Psoriasis Teilpopulation B und damit für den attestierten Zusatznutzen in dieser Population bilden (Vorgangsnummer 2017-03-01-D-275) (4).</p> <p>Aufgrund dieser Herangehensweise hat Lilly sich in den Analysen für den Evidenztransfer bewusst auf die Endpunkte beschränkt, für die der G-BA bereits einen Zusatznutzen ausgesprochen hatte. Aus dem gleichen Grund wurden die Analysen für den Evidenztransfer auch</p>	<p>Unbeschadet der Frage, ob im vorliegenden Anwendungsgebiet ein Evidenztransfer in Erwägung gezogen werden kann, sind die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Auswertungen für die Übertragung des Zusatznutzens ungeeignet. Obwohl für die Gegenüberstellung der Studien IXORA-S und IXORA-PEDS Daten für Auswertungszeitpunkte zu Woche 48 bzw. 52 vorliegen, bereitet der pharmazeutische Unternehmer ausschließlich 24-Wochen Daten im Dossier auf. Weiterhin werden nur Ergebnisse für einen Teil der in den Studien erhobenen patientenrelevanten Endpunkte vorgelegt.</p> <p>Auch das Vorgehen bei der Aufarbeitung der Ergebnisse und der Übertragung des Zusatznutzens ist inkonsequent und inhaltlich nicht sachgerecht. Auf die vom pharmazeutischen Unternehmer zur Übertragung der Evidenz gebildeten Teilpopulationen der Studien IXORA-S und IXORA-PEDS wird sich letztlich beim Transfer des Zusatznutzens nicht bezogen, hingegen wird der Zusatznutzen der Gesamtpopulation der Erwachsenen auf alle vom Anwendungsgebiet umfassten Kinder und Jugendlichen übertragen. Dies ist nicht sachgerecht, da durch die Bildung der Teilpopulationen</p>

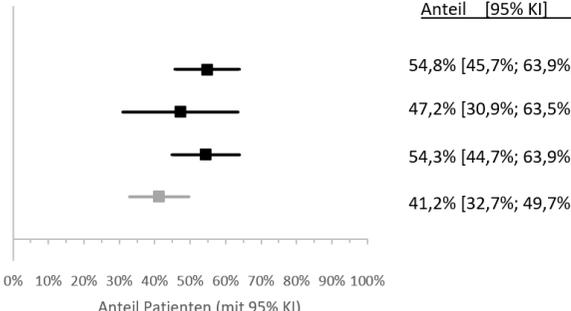
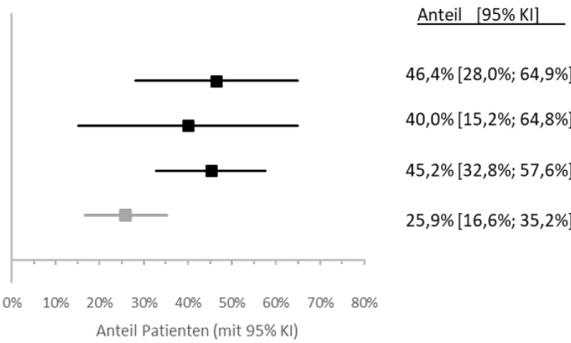
Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

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>nur zu Woche 24 durchgeführt und nicht zu einem späteren Zeitpunkt.</p> <p>Aus Sicht von Lilly kann der Transfer der Evidenz und die darauf beruhende Ableitung des Zusatznutzens nicht auf Basis von Ergebnissen beansprucht werden, für welche der G-BA in der Erwachsenenpopulationen keinen Zusatznutzen ausgesprochen hat. Lilly zeigt dennoch auf, dass die Effekte von Ixekizumab bei Kindern und Jugendlichen nicht nur zu Woche 24, sondern auch zu Woche 48 positiv gleichgerichtet sind zu denen bei Erwachsenen. Für den vollständigen Überblick werden nachfolgend die Ergebnisse zu Woche 24 und zu Woche 48 dargestellt.</p>	<p>die von der Zulassung umfasste Population der Kinder und Jugendlichen sehr stark eingeschränkt wurde.</p> <p>Es fehlt jegliche Auseinandersetzung mit der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie im Anwendungsgebiet für Kinder und Jugendliche. Der pharmazeutische Unternehmer führt im Rahmen weiterer Untersuchungen keine Informationsbeschaffung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie im Anwendungsgebiet der vorliegenden Fragestellung durch.</p>

<p>Seite, Zeile</p>	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>	<p>Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)</p>										
	<p><b>Abbildung 1: Anteil der Patienten mit einer PASI-Reduktion <math>\geq 75\%</math> in Woche 24 für den Evidenztransfer</b></p> <p><u>PASI 75</u></p>  <table border="1"> <thead> <tr> <th>Group</th> <th>Anteil [95% KI]</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>IXORA-PEDS (IXE/IXE, N=115)</td> <td>89,6% [84,0%; 95,2%]</td> </tr> <tr> <td>IXORA-PEDS (adjustiert, N=36)</td> <td>88,9% [78,6%; 99,2%]</td> </tr> <tr> <td>IXORA-S (adjustiert, IXE, N=105)</td> <td>91,4% [86,1%; 96,8%]</td> </tr> <tr> <td>IXORA-S (adjustiert, UST, N=131)</td> <td>84,7% [78,6%; 90,9%]</td> </tr> </tbody> </table> <p><b>Abbildung 2: Anteil der Patienten mit einer PASI-Reduktion <math>\geq 75\%</math> in Woche 48 für den Evidenztransfer</b></p>	Group	Anteil [95% KI]	IXORA-PEDS (IXE/IXE, N=115)	89,6% [84,0%; 95,2%]	IXORA-PEDS (adjustiert, N=36)	88,9% [78,6%; 99,2%]	IXORA-S (adjustiert, IXE, N=105)	91,4% [86,1%; 96,8%]	IXORA-S (adjustiert, UST, N=131)	84,7% [78,6%; 90,9%]	
Group	Anteil [95% KI]											
IXORA-PEDS (IXE/IXE, N=115)	89,6% [84,0%; 95,2%]											
IXORA-PEDS (adjustiert, N=36)	88,9% [78,6%; 99,2%]											
IXORA-S (adjustiert, IXE, N=105)	91,4% [86,1%; 96,8%]											
IXORA-S (adjustiert, UST, N=131)	84,7% [78,6%; 90,9%]											

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><b>PASI75</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Gruppe</th> <th>Anteil</th> <th>95% KI</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>IXORA-Peds (all IXE, N=115)</td> <td>89,6%</td> <td>[84,0%; 95,2%]</td> </tr> <tr> <td>IXORA-Peds (adjustiert, N=36)</td> <td>91,7%</td> <td>[82,6%; 100,0%]</td> </tr> <tr> <td>IXORA-S (adjustiert, IXE, N=105)</td> <td>89,5%</td> <td>[83,6%; 95,4%]</td> </tr> <tr> <td>IXORA-S (adjustiert, USTE, N=131)</td> <td>80,2%</td> <td>[73,3%; 87,0%]</td> </tr> </tbody> </table> <p><b>Abbildung 3: Anteil der Patienten mit einer PASI-Reduktion <math>\geq 90\%</math> in Woche 24 für den Evidenztransfer</b></p> <p><b>PASI 90</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Gruppe</th> <th>Anteil</th> <th>95% KI</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>IXORA-PEDS (IXE/IXE, N=115)</td> <td>82,6%</td> <td>[75,7%; 89,5%]</td> </tr> <tr> <td>IXORA-PEDS (adjustiert, N=36)</td> <td>80,6%</td> <td>[67,6%; 93,5%]</td> </tr> <tr> <td>IXORA-S (adjustiert, IXE, N=105)</td> <td>83,8%</td> <td>[76,8%; 90,9%]</td> </tr> <tr> <td>IXORA-S (adjustiert, UST, N=131)</td> <td>61,1%</td> <td>[52,7%; 69,4%]</td> </tr> </tbody> </table> <p><b>Abbildung 4: Anteil der Patienten mit einer PASI-Reduktion <math>\geq 90\%</math> in Woche 48 für den Evidenztransfer</b></p>	Gruppe	Anteil	95% KI	IXORA-Peds (all IXE, N=115)	89,6%	[84,0%; 95,2%]	IXORA-Peds (adjustiert, N=36)	91,7%	[82,6%; 100,0%]	IXORA-S (adjustiert, IXE, N=105)	89,5%	[83,6%; 95,4%]	IXORA-S (adjustiert, USTE, N=131)	80,2%	[73,3%; 87,0%]	Gruppe	Anteil	95% KI	IXORA-PEDS (IXE/IXE, N=115)	82,6%	[75,7%; 89,5%]	IXORA-PEDS (adjustiert, N=36)	80,6%	[67,6%; 93,5%]	IXORA-S (adjustiert, IXE, N=105)	83,8%	[76,8%; 90,9%]	IXORA-S (adjustiert, UST, N=131)	61,1%	[52,7%; 69,4%]	
Gruppe	Anteil	95% KI																														
IXORA-Peds (all IXE, N=115)	89,6%	[84,0%; 95,2%]																														
IXORA-Peds (adjustiert, N=36)	91,7%	[82,6%; 100,0%]																														
IXORA-S (adjustiert, IXE, N=105)	89,5%	[83,6%; 95,4%]																														
IXORA-S (adjustiert, USTE, N=131)	80,2%	[73,3%; 87,0%]																														
Gruppe	Anteil	95% KI																														
IXORA-PEDS (IXE/IXE, N=115)	82,6%	[75,7%; 89,5%]																														
IXORA-PEDS (adjustiert, N=36)	80,6%	[67,6%; 93,5%]																														
IXORA-S (adjustiert, IXE, N=105)	83,8%	[76,8%; 90,9%]																														
IXORA-S (adjustiert, UST, N=131)	61,1%	[52,7%; 69,4%]																														

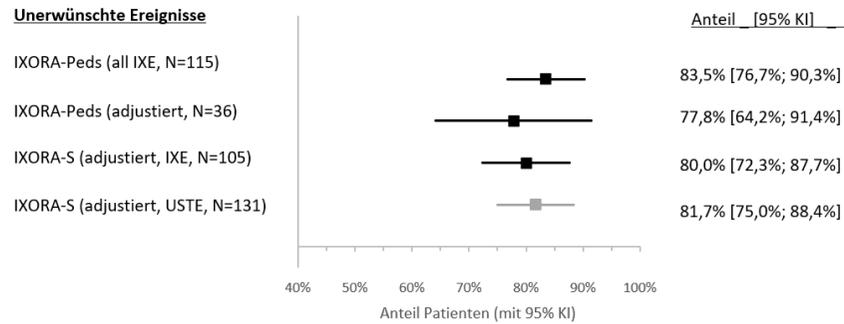
Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																				
	<p><b>PASI 90</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Gruppe</th> <th>Anteil [95% KI]</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>IXORA-Peds (all IXE, N=115)</td> <td>82,6% [75,7%; 89,5%]</td> </tr> <tr> <td>IXORA-Peds (adjustiert, N=36)</td> <td>80,6% [67,6%; 93,5%]</td> </tr> <tr> <td>IXORA-S (adjustiert, IXE, N=105)</td> <td>81,0% [73,4%; 88,5%]</td> </tr> <tr> <td>IXORA-S (adjustiert, USTE, N=131)</td> <td>67,2% [59,1%; 75,3%]</td> </tr> </tbody> </table> <p><b>Abbildung 5: Anteil der Patienten mit einer PASI-Reduktion von 100% in Woche 24 für den Evidenztransfer</b></p> <p><b>PASI 100</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Gruppe</th> <th>Anteil [95% KI]</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>IXORA-PEDS (IXE/IXE, N=115)</td> <td>51,3% [42,2%; 60,4%]</td> </tr> <tr> <td>IXORA-PEDS (adjustiert, N=36)</td> <td>38,9% [23,0%; 54,8%]</td> </tr> <tr> <td>IXORA-S (adjustiert, IXE, N=105)</td> <td>53,3% [43,8%; 62,9%]</td> </tr> <tr> <td>IXORA-S (adjustiert, UST, N=131)</td> <td>25,2% [17,8%; 32,6%]</td> </tr> </tbody> </table> <p><b>Abbildung 6: Anteil der Patienten mit einer PASI-Reduktion von 100% in Woche 48 für den Evidenztransfer</b></p>	Gruppe	Anteil [95% KI]	IXORA-Peds (all IXE, N=115)	82,6% [75,7%; 89,5%]	IXORA-Peds (adjustiert, N=36)	80,6% [67,6%; 93,5%]	IXORA-S (adjustiert, IXE, N=105)	81,0% [73,4%; 88,5%]	IXORA-S (adjustiert, USTE, N=131)	67,2% [59,1%; 75,3%]	Gruppe	Anteil [95% KI]	IXORA-PEDS (IXE/IXE, N=115)	51,3% [42,2%; 60,4%]	IXORA-PEDS (adjustiert, N=36)	38,9% [23,0%; 54,8%]	IXORA-S (adjustiert, IXE, N=105)	53,3% [43,8%; 62,9%]	IXORA-S (adjustiert, UST, N=131)	25,2% [17,8%; 32,6%]	
Gruppe	Anteil [95% KI]																					
IXORA-Peds (all IXE, N=115)	82,6% [75,7%; 89,5%]																					
IXORA-Peds (adjustiert, N=36)	80,6% [67,6%; 93,5%]																					
IXORA-S (adjustiert, IXE, N=105)	81,0% [73,4%; 88,5%]																					
IXORA-S (adjustiert, USTE, N=131)	67,2% [59,1%; 75,3%]																					
Gruppe	Anteil [95% KI]																					
IXORA-PEDS (IXE/IXE, N=115)	51,3% [42,2%; 60,4%]																					
IXORA-PEDS (adjustiert, N=36)	38,9% [23,0%; 54,8%]																					
IXORA-S (adjustiert, IXE, N=105)	53,3% [43,8%; 62,9%]																					
IXORA-S (adjustiert, UST, N=131)	25,2% [17,8%; 32,6%]																					

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><b>PASI100</b></p>  <table border="1" data-bbox="593 558 1164 869"> <thead> <tr> <th>Group</th> <th>Anteil</th> <th>[95% KI]</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>IXORA-Peds (all IXE, N=115)</td> <td>54,8%</td> <td>[45,7%; 63,9%]</td> </tr> <tr> <td>IXORA-Peds (adjustiert, N=36)</td> <td>47,2%</td> <td>[30,9%; 63,5%]</td> </tr> <tr> <td>IXORA-S (adjustiert, IXE, N=105)</td> <td>54,3%</td> <td>[44,7%; 63,9%]</td> </tr> <tr> <td>IXORA-S (adjustiert, USTE, N=131)</td> <td>41,2%</td> <td>[32,7%; 49,7%]</td> </tr> </tbody> </table> <p><b>Abbildung 7: Anteil der Patienten mit Erreichen eines NAPSI-Scores von 0 in Woche 24 für den Evidenztransfer</b></p> <p><b>NAPSI (0)</b></p>  <table border="1" data-bbox="593 973 1164 1316"> <thead> <tr> <th>Group</th> <th>Anteil</th> <th>[95% KI]</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>IXORA-PEDS (IXE/IXE, N=28)</td> <td>46,4%</td> <td>[28,0%; 64,9%]</td> </tr> <tr> <td>IXORA-PEDS (adjustiert, N=15)</td> <td>40,0%</td> <td>[15,2%; 64,8%]</td> </tr> <tr> <td>IXORA-S (adjustiert, IXE, N=62)</td> <td>45,2%</td> <td>[32,8%; 57,6%]</td> </tr> <tr> <td>IXORA-S (adjustiert, UST, N=85)</td> <td>25,9%</td> <td>[16,6%; 35,2%]</td> </tr> </tbody> </table> <p><b>Abbildung 8: Anteil der Patienten mit Erreichen eines NAPSI-Scores von 0 in Woche 48 für den Evidenztransfer</b></p>	Group	Anteil	[95% KI]	IXORA-Peds (all IXE, N=115)	54,8%	[45,7%; 63,9%]	IXORA-Peds (adjustiert, N=36)	47,2%	[30,9%; 63,5%]	IXORA-S (adjustiert, IXE, N=105)	54,3%	[44,7%; 63,9%]	IXORA-S (adjustiert, USTE, N=131)	41,2%	[32,7%; 49,7%]	Group	Anteil	[95% KI]	IXORA-PEDS (IXE/IXE, N=28)	46,4%	[28,0%; 64,9%]	IXORA-PEDS (adjustiert, N=15)	40,0%	[15,2%; 64,8%]	IXORA-S (adjustiert, IXE, N=62)	45,2%	[32,8%; 57,6%]	IXORA-S (adjustiert, UST, N=85)	25,9%	[16,6%; 35,2%]	
Group	Anteil	[95% KI]																														
IXORA-Peds (all IXE, N=115)	54,8%	[45,7%; 63,9%]																														
IXORA-Peds (adjustiert, N=36)	47,2%	[30,9%; 63,5%]																														
IXORA-S (adjustiert, IXE, N=105)	54,3%	[44,7%; 63,9%]																														
IXORA-S (adjustiert, USTE, N=131)	41,2%	[32,7%; 49,7%]																														
Group	Anteil	[95% KI]																														
IXORA-PEDS (IXE/IXE, N=28)	46,4%	[28,0%; 64,9%]																														
IXORA-PEDS (adjustiert, N=15)	40,0%	[15,2%; 64,8%]																														
IXORA-S (adjustiert, IXE, N=62)	45,2%	[32,8%; 57,6%]																														
IXORA-S (adjustiert, UST, N=85)	25,9%	[16,6%; 35,2%]																														

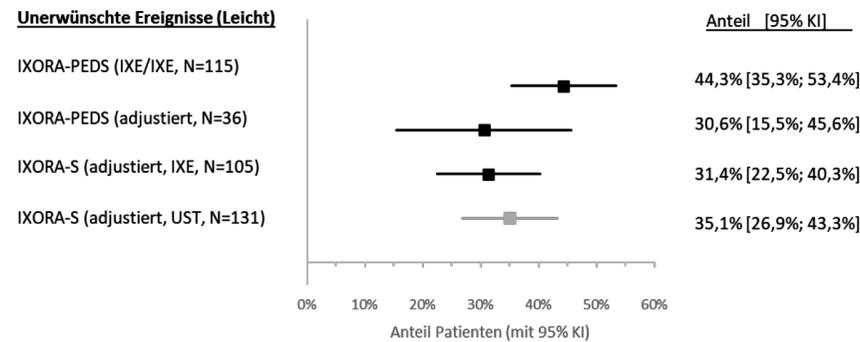
Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																														
	<p><b><u>NAPSI (0)</u></b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Studie</th> <th>Anteil</th> <th>95% KI</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>IXORA-Peds (all IXE, N=28)</td> <td>60,7%</td> <td>[42,6%; 78,8%]</td> </tr> <tr> <td>IXORA-Peds (adjustiert, N=15)</td> <td>60,0%</td> <td>[35,2%; 84,8%]</td> </tr> <tr> <td>IXORA-S (adjustiert, IXE, N=62)</td> <td>54,8%</td> <td>[42,4%; 67,3%]</td> </tr> <tr> <td>IXORA-S (adjustiert, USTE, N=85)</td> <td>32,9%</td> <td>[22,9%; 43,0%]</td> </tr> </tbody> </table> <p>Abbildung 9: Anteil der Patienten mit nicht oder kaum beeinträchtiger krankheitsspezifischer gesundheitsbezogener Lebensqualität ([C]DLQI Score von 0 oder 1) in Woche 24 für den Evidenztransfer</p> <p><b><u>CDLQI/DLQI (0/1)</u></b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Studie</th> <th>Anteil</th> <th>95% KI</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>IXORA-PEDS (IXE/IXE, N=115)</td> <td>72,2%</td> <td>[64,0%; 80,4%]</td> </tr> <tr> <td>IXORA-PEDS (adjustiert, N=36)</td> <td>77,8%</td> <td>[64,2%; 91,4%]</td> </tr> <tr> <td>IXORA-S (adjustiert, IXE, N=105)</td> <td>65,7%</td> <td>[56,6%; 74,8%]</td> </tr> <tr> <td>IXORA-S (adjustiert, UST, N=131)</td> <td>55,0%</td> <td>[46,4%; 63,5%]</td> </tr> </tbody> </table>	Studie	Anteil	95% KI	IXORA-Peds (all IXE, N=28)	60,7%	[42,6%; 78,8%]	IXORA-Peds (adjustiert, N=15)	60,0%	[35,2%; 84,8%]	IXORA-S (adjustiert, IXE, N=62)	54,8%	[42,4%; 67,3%]	IXORA-S (adjustiert, USTE, N=85)	32,9%	[22,9%; 43,0%]	Studie	Anteil	95% KI	IXORA-PEDS (IXE/IXE, N=115)	72,2%	[64,0%; 80,4%]	IXORA-PEDS (adjustiert, N=36)	77,8%	[64,2%; 91,4%]	IXORA-S (adjustiert, IXE, N=105)	65,7%	[56,6%; 74,8%]	IXORA-S (adjustiert, UST, N=131)	55,0%	[46,4%; 63,5%]	
Studie	Anteil	95% KI																														
IXORA-Peds (all IXE, N=28)	60,7%	[42,6%; 78,8%]																														
IXORA-Peds (adjustiert, N=15)	60,0%	[35,2%; 84,8%]																														
IXORA-S (adjustiert, IXE, N=62)	54,8%	[42,4%; 67,3%]																														
IXORA-S (adjustiert, USTE, N=85)	32,9%	[22,9%; 43,0%]																														
Studie	Anteil	95% KI																														
IXORA-PEDS (IXE/IXE, N=115)	72,2%	[64,0%; 80,4%]																														
IXORA-PEDS (adjustiert, N=36)	77,8%	[64,2%; 91,4%]																														
IXORA-S (adjustiert, IXE, N=105)	65,7%	[56,6%; 74,8%]																														
IXORA-S (adjustiert, UST, N=131)	55,0%	[46,4%; 63,5%]																														

<p>Seite, Zeile</p>	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>	<p>Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)</p>										
	<p>Der DLQI wurde im Rahmen der IXORA-S zu Woche 52 erhoben, während eine Messung im Rahmen der IXORA-PEDS zu Woche 48 stattgefunden hat. Da keine überschneidenden Auswertungszeitpunkte für die Ergebnisse des DLQI vorliegen, verzichtet Lilly auf eine graphische Darstellung an dieser Stelle. Es wird allerdings darauf hingewiesen, dass, wenn die Effekte zu Woche 48 der IXORA-PEDS und zu Woche 52 der IXORA-S betrachtet werden, man weiterhin gleich gerichtet positive Effekte beobachtet.</p> <p><b>Abbildung 10: Anteil der Patienten mit UE bis Woche 24 für den Evidenztransfer</b></p> <p><u>Unerwünschte Ereignisse</u></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Anteil [95% KI]</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>IXORA-PEDS (IXE/IXE, N=115)</td> <td>72,2% [64,0%; 80,4%]</td> </tr> <tr> <td>IXORA-PEDS (adjustiert, N=36)</td> <td>66,7% [51,3%; 82,1%]</td> </tr> <tr> <td>IXORA-S (adjustiert, IXE, N=105)</td> <td>68,6% [59,7%; 77,5%]</td> </tr> <tr> <td>IXORA-S (adjustiert, UST, N=131)</td> <td>74,8% [67,4%; 82,2%]</td> </tr> </tbody> </table> <p><b>Abbildung 11: Anteil der Patienten mit UE bis Woche 48 für den Evidenztransfer</b></p>		Anteil [95% KI]	IXORA-PEDS (IXE/IXE, N=115)	72,2% [64,0%; 80,4%]	IXORA-PEDS (adjustiert, N=36)	66,7% [51,3%; 82,1%]	IXORA-S (adjustiert, IXE, N=105)	68,6% [59,7%; 77,5%]	IXORA-S (adjustiert, UST, N=131)	74,8% [67,4%; 82,2%]	
	Anteil [95% KI]											
IXORA-PEDS (IXE/IXE, N=115)	72,2% [64,0%; 80,4%]											
IXORA-PEDS (adjustiert, N=36)	66,7% [51,3%; 82,1%]											
IXORA-S (adjustiert, IXE, N=105)	68,6% [59,7%; 77,5%]											
IXORA-S (adjustiert, UST, N=131)	74,8% [67,4%; 82,2%]											

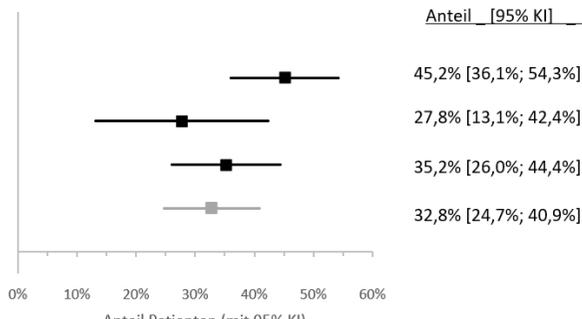
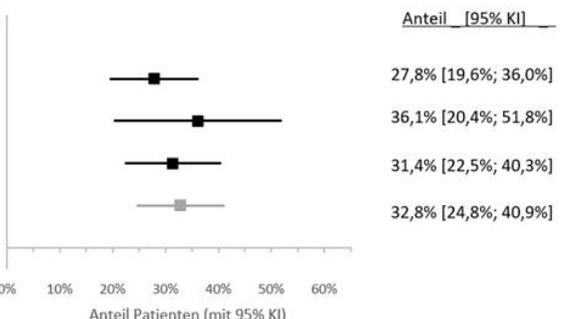
Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
-----------------	--	---



**Abbildung 12: Anteil der Patienten mit leichten UE bis Woche 24 für den Evidenztransfer**

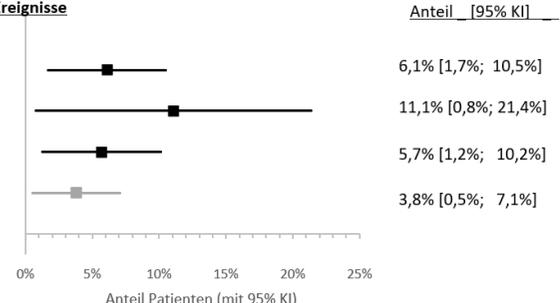
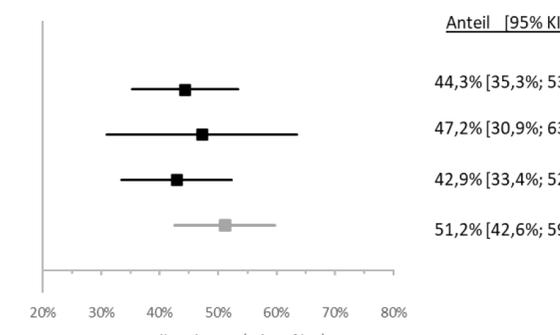


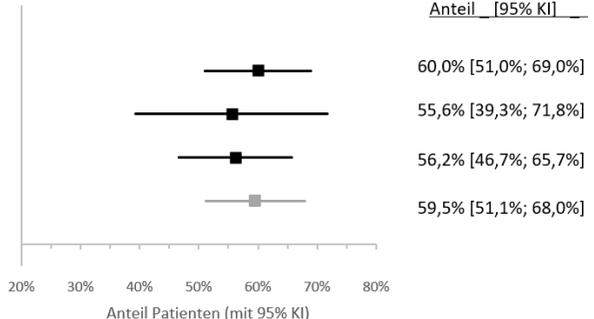
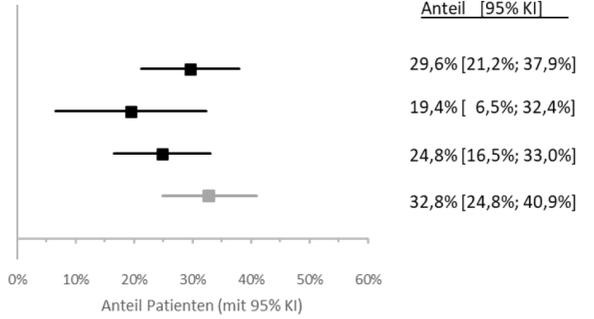
**Abbildung 13: Anteil der Patienten mit leichten UE bis Woche 48 für den Evidenztransfer**

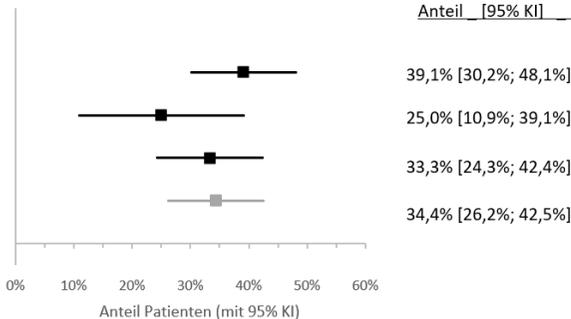
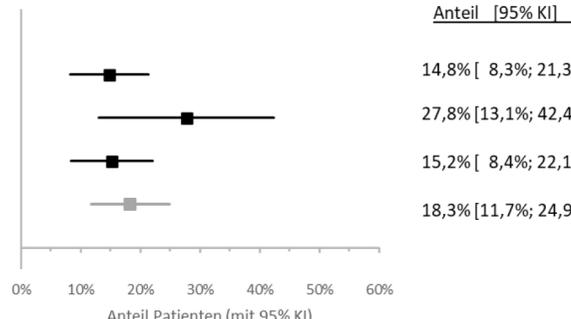
Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																				
	<p><b><u>Unerwünschte Ereignisse (Leicht)</u></b></p>  <table border="1" data-bbox="582 558 1164 877"> <thead> <tr> <th>Gruppe</th> <th>Anteil [95% KI]</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>IXORA-Peds (all IXE, N=115)</td> <td>45,2% [36,1%; 54,3%]</td> </tr> <tr> <td>IXORA-Peds (adjustiert, N=36)</td> <td>27,8% [13,1%; 42,4%]</td> </tr> <tr> <td>IXORA-S (adjustiert, IXE, N=105)</td> <td>35,2% [26,0%; 44,4%]</td> </tr> <tr> <td>IXORA-S (adjustiert, USTE, N=131)</td> <td>32,8% [24,7%; 40,9%]</td> </tr> </tbody> </table> <p><b>Abbildung 14: Anteil der Patienten mit moderaten UE bis Woche 24 für den Evidenztransfer</b></p> <p><b><u>Unerwünschte Ereignisse (Moderat)</u></b></p>  <table border="1" data-bbox="582 989 1164 1308"> <thead> <tr> <th>Gruppe</th> <th>Anteil [95% KI]</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>IXORA-Peds (all IXE, N=115)</td> <td>27,8% [19,6%; 36,0%]</td> </tr> <tr> <td>IXORA-Peds (adjustiert, N=36)</td> <td>36,1% [20,4%; 51,8%]</td> </tr> <tr> <td>IXORA-S (adjustiert, IXE, N=105)</td> <td>31,4% [22,5%; 40,3%]</td> </tr> <tr> <td>IXORA-S (adjustiert, USTE, N=131)</td> <td>32,8% [24,8%; 40,9%]</td> </tr> </tbody> </table> <p><b>Abbildung 15: Anteil der Patienten mit moderaten UE bis Woche 48 für den Evidenztransfer</b></p>	Gruppe	Anteil [95% KI]	IXORA-Peds (all IXE, N=115)	45,2% [36,1%; 54,3%]	IXORA-Peds (adjustiert, N=36)	27,8% [13,1%; 42,4%]	IXORA-S (adjustiert, IXE, N=105)	35,2% [26,0%; 44,4%]	IXORA-S (adjustiert, USTE, N=131)	32,8% [24,7%; 40,9%]	Gruppe	Anteil [95% KI]	IXORA-Peds (all IXE, N=115)	27,8% [19,6%; 36,0%]	IXORA-Peds (adjustiert, N=36)	36,1% [20,4%; 51,8%]	IXORA-S (adjustiert, IXE, N=105)	31,4% [22,5%; 40,3%]	IXORA-S (adjustiert, USTE, N=131)	32,8% [24,8%; 40,9%]	
Gruppe	Anteil [95% KI]																					
IXORA-Peds (all IXE, N=115)	45,2% [36,1%; 54,3%]																					
IXORA-Peds (adjustiert, N=36)	27,8% [13,1%; 42,4%]																					
IXORA-S (adjustiert, IXE, N=105)	35,2% [26,0%; 44,4%]																					
IXORA-S (adjustiert, USTE, N=131)	32,8% [24,7%; 40,9%]																					
Gruppe	Anteil [95% KI]																					
IXORA-Peds (all IXE, N=115)	27,8% [19,6%; 36,0%]																					
IXORA-Peds (adjustiert, N=36)	36,1% [20,4%; 51,8%]																					
IXORA-S (adjustiert, IXE, N=105)	31,4% [22,5%; 40,3%]																					
IXORA-S (adjustiert, USTE, N=131)	32,8% [24,8%; 40,9%]																					

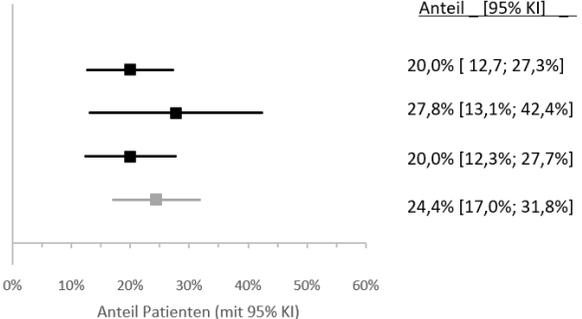
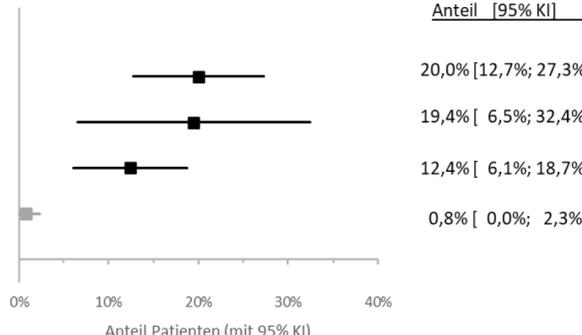
Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																				
	<p><b><u>Unerwünschte Ereignisse (Moderat)</u></b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Anteil [95% KI]</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>IXORA-Peds (all IXE, N=115)</td> <td>34,8% [26,1%; 43,5%]</td> </tr> <tr> <td>IXORA-Peds (adjustiert, N=36)</td> <td>47,2% [30,9%; 63,5%]</td> </tr> <tr> <td>IXORA-S (adjustiert, IXE, N=105)</td> <td>38,1% [28,8%; 47,4%]</td> </tr> <tr> <td>IXORA-S (adjustiert, USTE, N=131)</td> <td>40,5% [32,0%; 49,0%]</td> </tr> </tbody> </table> <p>Abbildung 16: Anteil der Patienten mit schweren UE bis Woche 24 für den Evidenztransfer</p> <p><b><u>Unerwünschte Ereignisse (Schwer)</u></b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Anteil [95% KI]</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>IXORA-PEDS (IXE/IXE, N=115)</td> <td>0% [-;-]</td> </tr> <tr> <td>IXORA-PEDS (adjustiert, N=36)</td> <td>0% [-;-]</td> </tr> <tr> <td>IXORA-S (adjustiert, IXE, N=105)</td> <td>5,7% [1,3%; 10,2%]</td> </tr> <tr> <td>IXORA-S (adjustiert, UST, N=131)</td> <td>6,9% [2,5%; 11,2%]</td> </tr> </tbody> </table> <p>Abbildung 17: Anteil der Patienten mit schweren UE bis Woche 48 für den Evidenztransfer</p>		Anteil [95% KI]	IXORA-Peds (all IXE, N=115)	34,8% [26,1%; 43,5%]	IXORA-Peds (adjustiert, N=36)	47,2% [30,9%; 63,5%]	IXORA-S (adjustiert, IXE, N=105)	38,1% [28,8%; 47,4%]	IXORA-S (adjustiert, USTE, N=131)	40,5% [32,0%; 49,0%]		Anteil [95% KI]	IXORA-PEDS (IXE/IXE, N=115)	0% [-;-]	IXORA-PEDS (adjustiert, N=36)	0% [-;-]	IXORA-S (adjustiert, IXE, N=105)	5,7% [1,3%; 10,2%]	IXORA-S (adjustiert, UST, N=131)	6,9% [2,5%; 11,2%]	
	Anteil [95% KI]																					
IXORA-Peds (all IXE, N=115)	34,8% [26,1%; 43,5%]																					
IXORA-Peds (adjustiert, N=36)	47,2% [30,9%; 63,5%]																					
IXORA-S (adjustiert, IXE, N=105)	38,1% [28,8%; 47,4%]																					
IXORA-S (adjustiert, USTE, N=131)	40,5% [32,0%; 49,0%]																					
	Anteil [95% KI]																					
IXORA-PEDS (IXE/IXE, N=115)	0% [-;-]																					
IXORA-PEDS (adjustiert, N=36)	0% [-;-]																					
IXORA-S (adjustiert, IXE, N=105)	5,7% [1,3%; 10,2%]																					
IXORA-S (adjustiert, UST, N=131)	6,9% [2,5%; 11,2%]																					

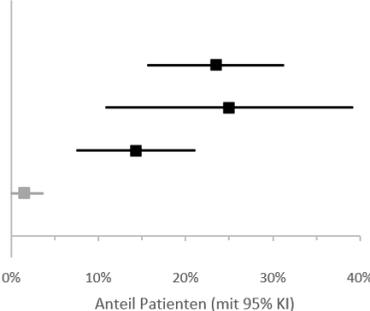
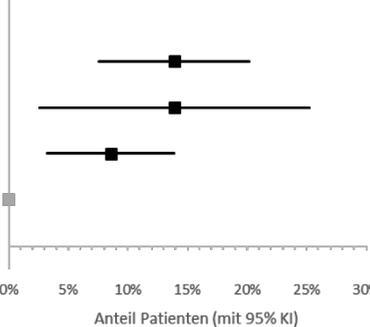
Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																				
	<p><b><u>Unerwünschte Ereignisse (Schwer)</u></b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Anteil [95% KI]</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>IXORA-Peds (all IXE, N=115)</td> <td>3,5% [0,1%; 6,8%]</td> </tr> <tr> <td>IXORA-Peds (adjustiert, N=36)</td> <td>2,8% [0,0%; 8,1%]</td> </tr> <tr> <td>IXORA-S (adjustiert, IXE, N=105)</td> <td>6,7% [1,9%; 11,5%]</td> </tr> <tr> <td>IXORA-S (adjustiert, USTE, N=131)</td> <td>8,4% [3,6%; 13,2%]</td> </tr> </tbody> </table> <p>Abbildung 18: Anteil der Patienten mit schwerwiegenden UE bis Woche 24 für den Evidenztransfer</p> <p><b><u>Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse</u></b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Anteil [95% KI]</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>IXORA-Peds (all IXE, N=115)</td> <td>2,6% [0,0%; 5,5%]</td> </tr> <tr> <td>IXORA-Peds (adjustiert, N=36)</td> <td>5,6% [0,0%; 13,0%]</td> </tr> <tr> <td>IXORA-S (adjustiert, IXE, N=105)</td> <td>2,9% [0,0%; 6,0%]</td> </tr> <tr> <td>IXORA-S (adjustiert, USTE, N=131)</td> <td>3,1% [0,1%; 6,0%]</td> </tr> </tbody> </table> <p>Abbildung 19: Anteil der Patienten mit schwerwiegenden UE bis Woche 48 für den Evidenztransfer</p>		Anteil [95% KI]	IXORA-Peds (all IXE, N=115)	3,5% [0,1%; 6,8%]	IXORA-Peds (adjustiert, N=36)	2,8% [0,0%; 8,1%]	IXORA-S (adjustiert, IXE, N=105)	6,7% [1,9%; 11,5%]	IXORA-S (adjustiert, USTE, N=131)	8,4% [3,6%; 13,2%]		Anteil [95% KI]	IXORA-Peds (all IXE, N=115)	2,6% [0,0%; 5,5%]	IXORA-Peds (adjustiert, N=36)	5,6% [0,0%; 13,0%]	IXORA-S (adjustiert, IXE, N=105)	2,9% [0,0%; 6,0%]	IXORA-S (adjustiert, USTE, N=131)	3,1% [0,1%; 6,0%]	
	Anteil [95% KI]																					
IXORA-Peds (all IXE, N=115)	3,5% [0,1%; 6,8%]																					
IXORA-Peds (adjustiert, N=36)	2,8% [0,0%; 8,1%]																					
IXORA-S (adjustiert, IXE, N=105)	6,7% [1,9%; 11,5%]																					
IXORA-S (adjustiert, USTE, N=131)	8,4% [3,6%; 13,2%]																					
	Anteil [95% KI]																					
IXORA-Peds (all IXE, N=115)	2,6% [0,0%; 5,5%]																					
IXORA-Peds (adjustiert, N=36)	5,6% [0,0%; 13,0%]																					
IXORA-S (adjustiert, IXE, N=105)	2,9% [0,0%; 6,0%]																					
IXORA-S (adjustiert, USTE, N=131)	3,1% [0,1%; 6,0%]																					

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><b>Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse</b></p>  <table border="1"> <thead> <tr> <th>Gruppe</th> <th>Anteil [95% KI]</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>IXORA-Peds (all IXE, N=115)</td> <td>6,1% [1,7%; 10,5%]</td> </tr> <tr> <td>IXORA-Peds (adjustiert, N=36)</td> <td>11,1% [0,8%; 21,4%]</td> </tr> <tr> <td>IXORA-S (adjustiert, IXE, N=105)</td> <td>5,7% [1,2%; 10,2%]</td> </tr> <tr> <td>IXORA-S (adjustiert, USTE, N=131)</td> <td>3,8% [0,5%; 7,1%]</td> </tr> </tbody> </table> <p><b>Abbildung 20: Anteil der Patienten mit Infektionen bis Woche 24 für den Evidenztransfer</b></p> <p><b>Infektionen</b></p>  <table border="1"> <thead> <tr> <th>Gruppe</th> <th>Anteil [95% KI]</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>IXORA-PEDS (IXE/IXE, N=115)</td> <td>44,3% [35,3%; 53,4%]</td> </tr> <tr> <td>IXORA-PEDS (adjustiert, N=36)</td> <td>47,2% [30,9%; 63,5%]</td> </tr> <tr> <td>IXORA-S (adjustiert, IXE, N=105)</td> <td>42,9% [33,4%; 52,3%]</td> </tr> <tr> <td>IXORA-S (adjustiert, UST, N=131)</td> <td>51,2% [42,6%; 59,7%]</td> </tr> </tbody> </table> <p><b>Abbildung 21: Anteil der Patienten mit Infektionen bis Woche 48 für den Evidenztransfer</b></p>	Gruppe	Anteil [95% KI]	IXORA-Peds (all IXE, N=115)	6,1% [1,7%; 10,5%]	IXORA-Peds (adjustiert, N=36)	11,1% [0,8%; 21,4%]	IXORA-S (adjustiert, IXE, N=105)	5,7% [1,2%; 10,2%]	IXORA-S (adjustiert, USTE, N=131)	3,8% [0,5%; 7,1%]	Gruppe	Anteil [95% KI]	IXORA-PEDS (IXE/IXE, N=115)	44,3% [35,3%; 53,4%]	IXORA-PEDS (adjustiert, N=36)	47,2% [30,9%; 63,5%]	IXORA-S (adjustiert, IXE, N=105)	42,9% [33,4%; 52,3%]	IXORA-S (adjustiert, UST, N=131)	51,2% [42,6%; 59,7%]	
Gruppe	Anteil [95% KI]																					
IXORA-Peds (all IXE, N=115)	6,1% [1,7%; 10,5%]																					
IXORA-Peds (adjustiert, N=36)	11,1% [0,8%; 21,4%]																					
IXORA-S (adjustiert, IXE, N=105)	5,7% [1,2%; 10,2%]																					
IXORA-S (adjustiert, USTE, N=131)	3,8% [0,5%; 7,1%]																					
Gruppe	Anteil [95% KI]																					
IXORA-PEDS (IXE/IXE, N=115)	44,3% [35,3%; 53,4%]																					
IXORA-PEDS (adjustiert, N=36)	47,2% [30,9%; 63,5%]																					
IXORA-S (adjustiert, IXE, N=105)	42,9% [33,4%; 52,3%]																					
IXORA-S (adjustiert, UST, N=131)	51,2% [42,6%; 59,7%]																					

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><b>Infektionen</b></p>  <table border="1"> <thead> <tr> <th>Gruppe</th> <th>Anteil [95% KI]</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>IXORA-Peds (all IXE, N=115)</td> <td>60,0% [51,0%; 69,0%]</td> </tr> <tr> <td>IXORA-Peds (adjustiert, N=36)</td> <td>55,6% [39,3%; 71,8%]</td> </tr> <tr> <td>IXORA-S (adjustiert, IXE, N=105)</td> <td>56,2% [46,7%; 65,7%]</td> </tr> <tr> <td>IXORA-S (adjustiert, USTE, N=131)</td> <td>59,5% [51,1%; 68,0%]</td> </tr> </tbody> </table> <p><b>Abbildung 22: Anteil der Patienten mit leichten Infektionen bis Woche 24 für den Evidenztransfer</b></p> <p><b>Infektionen (Leicht)</b></p>  <table border="1"> <thead> <tr> <th>Gruppe</th> <th>Anteil [95% KI]</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>IXORA-PEDS (IXE/IXE, N=115)</td> <td>29,6% [21,2%; 37,9%]</td> </tr> <tr> <td>IXORA-PEDS (adjustiert, N=36)</td> <td>19,4% [ 6,5%; 32,4%]</td> </tr> <tr> <td>IXORA-S (adjustiert, IXE, N=105)</td> <td>24,8% [16,5%; 33,0%]</td> </tr> <tr> <td>IXORA-S (adjustiert, UST, N=131)</td> <td>32,8% [24,8%; 40,9%]</td> </tr> </tbody> </table> <p><b>Abbildung 23: Anteil der Patienten mit leichten Infektionen bis Woche 48 für den Evidenztransfer</b></p>	Gruppe	Anteil [95% KI]	IXORA-Peds (all IXE, N=115)	60,0% [51,0%; 69,0%]	IXORA-Peds (adjustiert, N=36)	55,6% [39,3%; 71,8%]	IXORA-S (adjustiert, IXE, N=105)	56,2% [46,7%; 65,7%]	IXORA-S (adjustiert, USTE, N=131)	59,5% [51,1%; 68,0%]	Gruppe	Anteil [95% KI]	IXORA-PEDS (IXE/IXE, N=115)	29,6% [21,2%; 37,9%]	IXORA-PEDS (adjustiert, N=36)	19,4% [ 6,5%; 32,4%]	IXORA-S (adjustiert, IXE, N=105)	24,8% [16,5%; 33,0%]	IXORA-S (adjustiert, UST, N=131)	32,8% [24,8%; 40,9%]	
Gruppe	Anteil [95% KI]																					
IXORA-Peds (all IXE, N=115)	60,0% [51,0%; 69,0%]																					
IXORA-Peds (adjustiert, N=36)	55,6% [39,3%; 71,8%]																					
IXORA-S (adjustiert, IXE, N=105)	56,2% [46,7%; 65,7%]																					
IXORA-S (adjustiert, USTE, N=131)	59,5% [51,1%; 68,0%]																					
Gruppe	Anteil [95% KI]																					
IXORA-PEDS (IXE/IXE, N=115)	29,6% [21,2%; 37,9%]																					
IXORA-PEDS (adjustiert, N=36)	19,4% [ 6,5%; 32,4%]																					
IXORA-S (adjustiert, IXE, N=105)	24,8% [16,5%; 33,0%]																					
IXORA-S (adjustiert, UST, N=131)	32,8% [24,8%; 40,9%]																					

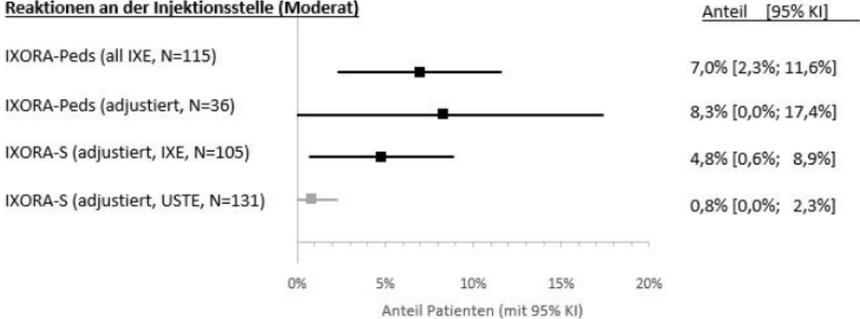
Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																				
	<p><b><u>Infektionen (Leicht)</u></b></p>  <table border="1"> <thead> <tr> <th>Gruppe</th> <th>Anteil [95% KI]</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>IXORA-Peds (all IXE, N=115)</td> <td>39,1% [30,2%; 48,1%]</td> </tr> <tr> <td>IXORA-Peds (adjustiert, N=36)</td> <td>25,0% [10,9%; 39,1%]</td> </tr> <tr> <td>IXORA-S (adjustiert, IXE, N=105)</td> <td>33,3% [24,3%; 42,4%]</td> </tr> <tr> <td>IXORA-S (adjustiert, USTE, N=131)</td> <td>34,4% [26,2%; 42,5%]</td> </tr> </tbody> </table> <p><b>Abbildung 24: Anteil der Patienten mit moderaten Infektionen bis Woche 24 für den Evidenztransfer</b></p> <p><b><u>Infektionen (Moderat)</u></b></p>  <table border="1"> <thead> <tr> <th>Gruppe</th> <th>Anteil [95% KI]</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>IXORA-PEDS (IXE/IXE, N=115)</td> <td>14,8% [ 8,3%; 21,3%]</td> </tr> <tr> <td>IXORA-PEDS (adjustiert, N=36)</td> <td>27,8% [13,1%; 42,4%]</td> </tr> <tr> <td>IXORA-S (adjustiert, IXE, N=105)</td> <td>15,2% [ 8,4%; 22,1%]</td> </tr> <tr> <td>IXORA-S (adjustiert, UST, N=131)</td> <td>18,3% [11,7%; 24,9%]</td> </tr> </tbody> </table> <p><b>Abbildung 25: Anteil der Patienten mit moderaten Infektionen bis Woche 48 für den Evidenztransfer</b></p>	Gruppe	Anteil [95% KI]	IXORA-Peds (all IXE, N=115)	39,1% [30,2%; 48,1%]	IXORA-Peds (adjustiert, N=36)	25,0% [10,9%; 39,1%]	IXORA-S (adjustiert, IXE, N=105)	33,3% [24,3%; 42,4%]	IXORA-S (adjustiert, USTE, N=131)	34,4% [26,2%; 42,5%]	Gruppe	Anteil [95% KI]	IXORA-PEDS (IXE/IXE, N=115)	14,8% [ 8,3%; 21,3%]	IXORA-PEDS (adjustiert, N=36)	27,8% [13,1%; 42,4%]	IXORA-S (adjustiert, IXE, N=105)	15,2% [ 8,4%; 22,1%]	IXORA-S (adjustiert, UST, N=131)	18,3% [11,7%; 24,9%]	
Gruppe	Anteil [95% KI]																					
IXORA-Peds (all IXE, N=115)	39,1% [30,2%; 48,1%]																					
IXORA-Peds (adjustiert, N=36)	25,0% [10,9%; 39,1%]																					
IXORA-S (adjustiert, IXE, N=105)	33,3% [24,3%; 42,4%]																					
IXORA-S (adjustiert, USTE, N=131)	34,4% [26,2%; 42,5%]																					
Gruppe	Anteil [95% KI]																					
IXORA-PEDS (IXE/IXE, N=115)	14,8% [ 8,3%; 21,3%]																					
IXORA-PEDS (adjustiert, N=36)	27,8% [13,1%; 42,4%]																					
IXORA-S (adjustiert, IXE, N=105)	15,2% [ 8,4%; 22,1%]																					
IXORA-S (adjustiert, UST, N=131)	18,3% [11,7%; 24,9%]																					

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><b>Infektionen (Moderat)</b></p>  <table border="1"> <thead> <tr> <th>Gruppe</th> <th>Anteil [95% KI]</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>IXORA-Peds (all IXE, N=115)</td> <td>20,0% [ 12,7; 27,3%]</td> </tr> <tr> <td>IXORA-Peds (adjustiert, N=36)</td> <td>27,8% [13,1%; 42,4%]</td> </tr> <tr> <td>IXORA-S (adjustiert, IXE, N=105)</td> <td>20,0% [12,3%; 27,7%]</td> </tr> <tr> <td>IXORA-S (adjustiert, USTE, N=131)</td> <td>24,4% [17,0%; 31,8%]</td> </tr> </tbody> </table> <p><b>Abbildung 26: Anteil der Patienten mit Reaktionen an der Injektionsstelle bis Woche 24 für den Evidenztransfer</b></p> <p><b>Reaktionen an der Injektionsstelle</b></p>  <table border="1"> <thead> <tr> <th>Gruppe</th> <th>Anteil [95% KI]</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>IXORA-PEDS (IXE/IXE, N=115)</td> <td>20,0% [12,7%; 27,3%]</td> </tr> <tr> <td>IXORA-PEDS (adjustiert, N=36)</td> <td>19,4% [ 6,5%; 32,4%]</td> </tr> <tr> <td>IXORA-S (adjustiert, IXE, N=105)</td> <td>12,4% [ 6,1%; 18,7%]</td> </tr> <tr> <td>IXORA-S (adjustiert, UST, N=131)</td> <td>0,8% [ 0,0%; 2,3%]</td> </tr> </tbody> </table> <p><b>Abbildung 27: Anteil der Patienten mit Reaktionen an der Injektionsstelle bis Woche 48 für den Evidenztransfer</b></p>	Gruppe	Anteil [95% KI]	IXORA-Peds (all IXE, N=115)	20,0% [ 12,7; 27,3%]	IXORA-Peds (adjustiert, N=36)	27,8% [13,1%; 42,4%]	IXORA-S (adjustiert, IXE, N=105)	20,0% [12,3%; 27,7%]	IXORA-S (adjustiert, USTE, N=131)	24,4% [17,0%; 31,8%]	Gruppe	Anteil [95% KI]	IXORA-PEDS (IXE/IXE, N=115)	20,0% [12,7%; 27,3%]	IXORA-PEDS (adjustiert, N=36)	19,4% [ 6,5%; 32,4%]	IXORA-S (adjustiert, IXE, N=105)	12,4% [ 6,1%; 18,7%]	IXORA-S (adjustiert, UST, N=131)	0,8% [ 0,0%; 2,3%]	
Gruppe	Anteil [95% KI]																					
IXORA-Peds (all IXE, N=115)	20,0% [ 12,7; 27,3%]																					
IXORA-Peds (adjustiert, N=36)	27,8% [13,1%; 42,4%]																					
IXORA-S (adjustiert, IXE, N=105)	20,0% [12,3%; 27,7%]																					
IXORA-S (adjustiert, USTE, N=131)	24,4% [17,0%; 31,8%]																					
Gruppe	Anteil [95% KI]																					
IXORA-PEDS (IXE/IXE, N=115)	20,0% [12,7%; 27,3%]																					
IXORA-PEDS (adjustiert, N=36)	19,4% [ 6,5%; 32,4%]																					
IXORA-S (adjustiert, IXE, N=105)	12,4% [ 6,1%; 18,7%]																					
IXORA-S (adjustiert, UST, N=131)	0,8% [ 0,0%; 2,3%]																					

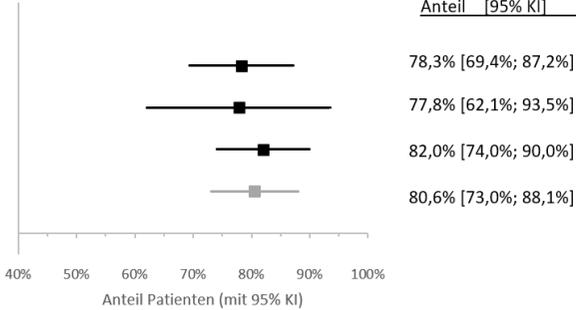
Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																				
	<p><b>Reaktionen an der Injektionsstelle</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Anteil [95% KI]</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>IXORA-Peds (all IXE, N=115)</td> <td>23,5% [15,7%; 31,2%]</td> </tr> <tr> <td>IXORA-Peds (adjustiert, N=36)</td> <td>25,0% [10,9%; 39,1%]</td> </tr> <tr> <td>IXORA-S (adjustiert, IXE, N=105)</td> <td>14,3% [7,5%; 21,0%]</td> </tr> <tr> <td>IXORA-S (adjustiert, USTE, N=131)</td> <td>1,5% [0,0%; 3,7%]</td> </tr> </tbody> </table>  <p><b>Abbildung 28: Anteil der Patienten mit leichten Reaktionen an der Injektionsstelle bis Woche 24 für den Evidenztransfer</b></p> <p><b>Reaktionen an der Injektionsstelle (Leicht)</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Anteil [95% KI]</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>IXORA-PEDS (IXE/IXE, N=115)</td> <td>13,9% [7,6%; 20,2%]</td> </tr> <tr> <td>IXORA-PEDS (adjustiert, N=36)</td> <td>13,9% [2,6%; 25,2%]</td> </tr> <tr> <td>IXORA-S (adjustiert, IXE, N=105)</td> <td>8,6% [3,2%; 13,9%]</td> </tr> <tr> <td>IXORA-S (adjustiert, UST, N=131)</td> <td>0% [-;-]</td> </tr> </tbody> </table>  <p><b>Abbildung 29: Anteil der Patienten mit leichten Reaktionen an der Injektionsstelle bis Woche 48 für den Evidenztransfer</b></p>		Anteil [95% KI]	IXORA-Peds (all IXE, N=115)	23,5% [15,7%; 31,2%]	IXORA-Peds (adjustiert, N=36)	25,0% [10,9%; 39,1%]	IXORA-S (adjustiert, IXE, N=105)	14,3% [7,5%; 21,0%]	IXORA-S (adjustiert, USTE, N=131)	1,5% [0,0%; 3,7%]		Anteil [95% KI]	IXORA-PEDS (IXE/IXE, N=115)	13,9% [7,6%; 20,2%]	IXORA-PEDS (adjustiert, N=36)	13,9% [2,6%; 25,2%]	IXORA-S (adjustiert, IXE, N=105)	8,6% [3,2%; 13,9%]	IXORA-S (adjustiert, UST, N=131)	0% [-;-]	
	Anteil [95% KI]																					
IXORA-Peds (all IXE, N=115)	23,5% [15,7%; 31,2%]																					
IXORA-Peds (adjustiert, N=36)	25,0% [10,9%; 39,1%]																					
IXORA-S (adjustiert, IXE, N=105)	14,3% [7,5%; 21,0%]																					
IXORA-S (adjustiert, USTE, N=131)	1,5% [0,0%; 3,7%]																					
	Anteil [95% KI]																					
IXORA-PEDS (IXE/IXE, N=115)	13,9% [7,6%; 20,2%]																					
IXORA-PEDS (adjustiert, N=36)	13,9% [2,6%; 25,2%]																					
IXORA-S (adjustiert, IXE, N=105)	8,6% [3,2%; 13,9%]																					
IXORA-S (adjustiert, UST, N=131)	0% [-;-]																					

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><b>Reaktionen an der Injektionsstelle (leicht)</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Anteil [95% KI]</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>IXORA-Peds (all IXE, N=115)</td> <td>16,5% [9,7%; 23,3%]</td> </tr> <tr> <td>IXORA-Peds (adjustiert, N=36)</td> <td>16,7% [4,5%; 28,8%]</td> </tr> <tr> <td>IXORA-S (adjustiert, IXE, N=105)</td> <td>9,5% [3,9%; 15,2%]</td> </tr> <tr> <td>IXORA-S (adjustiert, USTE, N=131)</td> <td>0% [-;-]</td> </tr> </tbody> </table> <p>Abbildung 30: Anteil der Patienten mit moderaten Reaktionen an der Injektionsstelle bis Woche 24 für den Evidenztransfer</p> <p><b>Reaktionen an der Injektionsstelle (Moderat)</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Anteil [95% KI]</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>IXORA-PEDS (IXE/IXE, N=115)</td> <td>6,1% [1,7%; 10,5%]</td> </tr> <tr> <td>IXORA-PEDS (adjustiert, N=36)</td> <td>5,6% [0,0%; 13,0%]</td> </tr> <tr> <td>IXORA-S (adjustiert, IXE, N=105)</td> <td>3,8% [0,2%; 7,5%]</td> </tr> <tr> <td>IXORA-S (adjustiert, UST, N=131)</td> <td>0% [-;-]</td> </tr> </tbody> </table> <p>Abbildung 31: Anteil der Patienten mit moderaten Reaktionen an der Injektionsstelle bis Woche 48 für den Evidenztransfer</p>		Anteil [95% KI]	IXORA-Peds (all IXE, N=115)	16,5% [9,7%; 23,3%]	IXORA-Peds (adjustiert, N=36)	16,7% [4,5%; 28,8%]	IXORA-S (adjustiert, IXE, N=105)	9,5% [3,9%; 15,2%]	IXORA-S (adjustiert, USTE, N=131)	0% [-;-]		Anteil [95% KI]	IXORA-PEDS (IXE/IXE, N=115)	6,1% [1,7%; 10,5%]	IXORA-PEDS (adjustiert, N=36)	5,6% [0,0%; 13,0%]	IXORA-S (adjustiert, IXE, N=105)	3,8% [0,2%; 7,5%]	IXORA-S (adjustiert, UST, N=131)	0% [-;-]	
	Anteil [95% KI]																					
IXORA-Peds (all IXE, N=115)	16,5% [9,7%; 23,3%]																					
IXORA-Peds (adjustiert, N=36)	16,7% [4,5%; 28,8%]																					
IXORA-S (adjustiert, IXE, N=105)	9,5% [3,9%; 15,2%]																					
IXORA-S (adjustiert, USTE, N=131)	0% [-;-]																					
	Anteil [95% KI]																					
IXORA-PEDS (IXE/IXE, N=115)	6,1% [1,7%; 10,5%]																					
IXORA-PEDS (adjustiert, N=36)	5,6% [0,0%; 13,0%]																					
IXORA-S (adjustiert, IXE, N=105)	3,8% [0,2%; 7,5%]																					
IXORA-S (adjustiert, UST, N=131)	0% [-;-]																					

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><b>Reaktionen an der Injektionsstelle (Moderat)</b></p>  <table border="1" data-bbox="309 555 1169 874"> <thead> <tr> <th>Gruppe</th> <th>Anteil [95% KI]</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>IXORA-Peds (all IXE, N=115)</td> <td>7,0% [2,3%; 11,6%]</td> </tr> <tr> <td>IXORA-Peds (adjustiert, N=36)</td> <td>8,3% [0,0%; 17,4%]</td> </tr> <tr> <td>IXORA-S (adjustiert, IXE, N=105)</td> <td>4,8% [0,6%; 8,9%]</td> </tr> <tr> <td>IXORA-S (adjustiert, USTE, N=131)</td> <td>0,8% [0,0%; 2,3%]</td> </tr> </tbody> </table> <p>Die patientenrelevanten Endpunkte Juckreiz und Hautschmerz wurden im Rahmen des initial eingereichten Evidenztransfers nicht dargestellt, da für beide Endpunkte keine Vor- oder Nachteile in der erwachsenen Teilpopulation B (Ixekizumab verglichen mit Ustekinumab, Vorgangsnummer 2017-03-01-D-275) nachgewiesen werden konnten bzw. kein Zusatznutzen ausgesprochen wurde (4).</p> <p>Weiterhin weist Lilly darauf hin, dass Hautschmerz (in der IXORA-S gemessen durch das Pain Visual Analog Scale (PAIN-VAS) Instrument) im Rahmen der IXORA-PEDS nicht erhoben wurde. Folglich war es Lilly nicht möglich, den Hautschmerz in den Evidenztransfer einzubeziehen.</p> <p>Aus Sicht von Lilly kann der Transfer der Evidenz und die darauf beruhende Ableitung des Zusatznutzens nicht auf Basis von</p>	Gruppe	Anteil [95% KI]	IXORA-Peds (all IXE, N=115)	7,0% [2,3%; 11,6%]	IXORA-Peds (adjustiert, N=36)	8,3% [0,0%; 17,4%]	IXORA-S (adjustiert, IXE, N=105)	4,8% [0,6%; 8,9%]	IXORA-S (adjustiert, USTE, N=131)	0,8% [0,0%; 2,3%]	
Gruppe	Anteil [95% KI]											
IXORA-Peds (all IXE, N=115)	7,0% [2,3%; 11,6%]											
IXORA-Peds (adjustiert, N=36)	8,3% [0,0%; 17,4%]											
IXORA-S (adjustiert, IXE, N=105)	4,8% [0,6%; 8,9%]											
IXORA-S (adjustiert, USTE, N=131)	0,8% [0,0%; 2,3%]											

<p>Seite, Zeile</p>	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>	<p>Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)</p>										
	<p>Ergebnissen beansprucht werden, für welche der G-BA in der Erwachsenenpopulationen keinen Zusatznutzen ausgesprochen hat. Lilly zeigt dennoch auf, dass der Effekt von Ixekizumab bei Kindern und Jugendlichen auch beim Juckreiz, gemessen mit Hilfe der Itch Numeric Rating Scale (ITCH-NRS), gleichgerichtet ist.</p> <p><b>Abbildung 32: Anteil der Patienten mit einer Reduktion des NRS Scores für Juckreiz um <math>\geq 4</math> Punkte in Woche 24 für den Evidenztransfer</b></p> <p><b>ITCH<math>\geq 4</math>-Verbesserung</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Gruppe</th> <th>Anteil [95% KI]</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>IXORA-Peds (all IXE, N=83)</td> <td>85,5% [78,0%; 93,1%]</td> </tr> <tr> <td>IXORA-Peds (adjustiert, N=27)</td> <td>85,2% [71,8%; 98,6%]</td> </tr> <tr> <td>IXORA-S (adjustiert, IXE, N=89)</td> <td>85,4% [77,8; 93,0%]</td> </tr> <tr> <td>IXORA-S (adjustiert, USTE, N=108)</td> <td>74,1% [65,8%; 82,4%]</td> </tr> </tbody> </table> <p>Anteil Patienten (mit 95% KI)</p> <p><b>Abbildung 33: Anteil der Patienten mit einer Reduktion des NRS Scores für Juckreiz um <math>\geq 4</math> Punkte in Woche 48 für den Evidenztransfer</b></p>	Gruppe	Anteil [95% KI]	IXORA-Peds (all IXE, N=83)	85,5% [78,0%; 93,1%]	IXORA-Peds (adjustiert, N=27)	85,2% [71,8%; 98,6%]	IXORA-S (adjustiert, IXE, N=89)	85,4% [77,8; 93,0%]	IXORA-S (adjustiert, USTE, N=108)	74,1% [65,8%; 82,4%]	
Gruppe	Anteil [95% KI]											
IXORA-Peds (all IXE, N=83)	85,5% [78,0%; 93,1%]											
IXORA-Peds (adjustiert, N=27)	85,2% [71,8%; 98,6%]											
IXORA-S (adjustiert, IXE, N=89)	85,4% [77,8; 93,0%]											
IXORA-S (adjustiert, USTE, N=108)	74,1% [65,8%; 82,4%]											

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><b>ITCH<math>\geq</math>4-Verbesserung</b></p>  <table border="1" data-bbox="577 564 1153 874"> <thead> <tr> <th>Gruppe</th> <th>Anteil</th> <th>95% KI</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>IXORA-Peds (all IXE, N=83)</td> <td>78,3%</td> <td>[69,4%; 87,2%]</td> </tr> <tr> <td>IXORA-Peds (adjustiert, N=27)</td> <td>77,8%</td> <td>[62,1%; 93,5%]</td> </tr> <tr> <td>IXORA-S (adjustiert, IXE, N=89)</td> <td>82,0%</td> <td>[74,0%; 90,0%]</td> </tr> <tr> <td>IXORA-S (adjustiert, USTE, N=108)</td> <td>80,6%</td> <td>[73,0%; 88,1%]</td> </tr> </tbody> </table> <p>Weitere patientenrelevante Endpunkte, wie z.B. die binären Fragen zur Psoriasis-Lokalisation, wurden nicht im Rahmen des Evidenztransfers dargestellt, da die Patientenzahl nach Adjustierung zu gering war, um Analysen durchzuführen bzw. Aussagen treffen zu können. Des Weiteren wurde auf die Darstellung dieser Endpunkte aufgrund des fehlenden ausgesprochenen Zusatznutzens in der erwachsenen Population verzichtet, anlehnend an methodische Ansätze aus anderen Nutzenbewertungsverfahren (siehe Vorgangsnummer 2019-09-01-D-483).</p> <p><b>Vorgeschlagene Änderung:</b></p> <p>Für die hier vorliegende Nutzenbewertung und im Rahmen des Evidenztransfers wurden die Endpunkte analysiert und dargestellt, welche bereits durch den G-BA im Rahmen der Nutzenbewertung von Ixekizumab bei Erwachsenen mit Plaque-Psoriasis</p>	Gruppe	Anteil	95% KI	IXORA-Peds (all IXE, N=83)	78,3%	[69,4%; 87,2%]	IXORA-Peds (adjustiert, N=27)	77,8%	[62,1%; 93,5%]	IXORA-S (adjustiert, IXE, N=89)	82,0%	[74,0%; 90,0%]	IXORA-S (adjustiert, USTE, N=108)	80,6%	[73,0%; 88,1%]	
Gruppe	Anteil	95% KI															
IXORA-Peds (all IXE, N=83)	78,3%	[69,4%; 87,2%]															
IXORA-Peds (adjustiert, N=27)	77,8%	[62,1%; 93,5%]															
IXORA-S (adjustiert, IXE, N=89)	82,0%	[74,0%; 90,0%]															
IXORA-S (adjustiert, USTE, N=108)	80,6%	[73,0%; 88,1%]															

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)
	(Vorgangsnummer 2017-03-01-D-275) evaluiert und bewertet wurden. Die Ableitung des Zusatznutzens für das vorliegende Anwendungsgebiet anhand des eingereichten Evidenztransfers ist sachgerecht.	
S. 5 Absatz 6	<p><b>2. Evidenztransfer: Anwendbarkeit auf die pädiatrische Population in ihrer Gesamtheit</b></p> <p>Das IQWiG weist darauf hin, dass der gewählte Ansatz des Evidenztransfers einen großen Anteil der von der Zulassung für Ixekizumab umfassten Kinderpopulation nicht berücksichtigt.</p> <p><b>Anmerkung:</b></p> <p>Um eine Vergleichbarkeit der mit Ixekizumab behandelten Patienten aus den Studien IXORA-S und IXORA-PEDS zu gewährleisten, mussten die Patienten auf die Ein- und Ausschlusskriterien der jeweils anderen Studie adjustiert werden. Dabei wurde grundsätzlich die Idee verfolgt, die Effekte der IXORA-S Intention to Treat (ITT)-Population über aneinander angepasste Adjustierungen der IXORA-S und IXORA-PEDS Populationen im Endergebnis den Effekten der ITT-Population der IXORA-PEDS beschreibend gegenüberzustellen.</p> <p>Wie bereits in Modul 4B auf Seite 165 und 166 dargestellt, wurde die IXORA-PEDS Population wie folgt adjustiert (3):</p>	<p>Auf die vom pharmazeutischen Unternehmer zur Übertragung der Evidenz gebildeten Teilpopulationen der Studien IXORA-S und IXORA-PEDS wird sich letztlich beim Transfer des Zusatznutzens nicht bezogen, hingegen wird der Zusatznutzen der Gesamtpopulation der Erwachsenen auf alle vom Anwendungsgebiet umfassten Kinder und Jugendlichen übertragen. Dies ist nicht sachgerecht, da durch die Bildung der Teilpopulationen die von der Zulassung umfasste Population der Kinder und Jugendlichen sehr stark eingeschränkt wurde.</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)
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Patienten, die zu Studienbeginn in den Ixekizumab (IXE)-Arm randomisiert wurden</li> <li>• Alter ≥ 12 Jahre</li> <li>• Gewicht &gt; 50 kg (folglich Behandlung mit IXE einmal alle vier Wochen (Q4W) 80 mg)</li> <li>• Vorbehandlung mit mindestens einer systemischen Therapie (einschließlich Ciclosporin, Methotrexat oder Phototherapie)</li> <li>• Patienten, die eine Vorbehandlung mit Ustekinumab aufwiesen, wurden ausgeschlossen.</li> </ul> <p>Nach der Adjustierung kamen 36 pädiatrische Patienten (31,3%) für den Evidenztransfer in Frage. Da diese Patienten nur ein Drittel der initialen Population ausmachen, wurde bei der Darstellung der Effekte darauf geachtet, dass die Ergebnisse nicht nur für die adjustierte IXORA-PEDS Population analysiert wurden, sondern auch für die nicht-adjustierte (also ITT) Population (betitelt IXORA-PEDS, IXE/IXE). Die Ergebnisse beider Populationen sind Bestandteil der Forest Plots, die für die graphische Darstellung in Modul 4B genutzt wurden (Seite 181-202) (3). Es zeigt sich, dass die Effekte der beiden Analysegruppen grundsätzlich überlappend und gleichgerichtet positiv sind.</p> <p>Dies wird durch die Tatsache bekräftigt, dass, wie auch unter <b>Punkt 4</b> der vorliegenden Stellungnahme erläutert, Subgruppenanalysen</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>der IXORA-PEDS zeigen, dass das Merkmal Alter keinen Effektmodifikator in der Behandlung mit Ixekizumab darstellt.</p> <p>Daher sieht Lilly es als plausibel an, dass die Ableitung des Zusatznutzens basierend auf dem hier vorgelegten Evidenztransfer für die gesamte pädiatrische Population Gültigkeit hat.</p> <p><b>Vorgeschlagene Änderung:</b></p> <p>Die Ergebnisse des Evidenztransfers und die Ableitung des Zusatznutzens lassen sich auf die gesamte von der Zulassung für Ixekizumab umfasste Kinderpopulation anwenden.</p>	

S.11 Absatz 5	<p><b>3. Evidenztransfer: Übertragung des Zusatznutzens</b></p> <p>Das IQWiG beanstandet, dass der Zusatznutzen nicht auf Basis der Ergebnisse in der von Lilly gebildeten Teilpopulation der Erwachsenen aus der Studie IXORA-S, sondern gemäß Beschluss des G-BA im Bewertungsverfahren für Erwachsene und damit auf Basis der Ergebnisse der Gesamtpopulation der Erwachsenen abgeleitet wird.</p> <p><b>Anmerkung:</b></p> <p>Um eine Vergleichbarkeit der mit Ixekizumab behandelten Patienten aus den Studien IXORA-S und IXORA-PEDS zu gewährleisten, mussten die Patienten auf die Ein- und Ausschlusskriterien der</p>	<p>Auf die vom pharmazeutischen Unternehmer zur Übertragung der Evidenz gebildeten Teilpopulationen der Studien IXORA-S und IXORA-PEDS wird sich letztlich beim Transfer des Zusatznutzens nicht bezogen, hingegen wird der Zusatznutzen der Gesamtpopulation der Erwachsenen auf alle vom Anwendungsgebiet umfassten Kinder und Jugendlichen übertragen. Dies ist nicht sachgerecht, da durch die Bildung der Teilpopulationen die von der Zulassung umfasste Population der Kinder und Jugendlichen sehr stark eingeschränkt wurde.</p>
---------------------	---	---

jeweils anderen Studie adjustiert werden. Dabei wurde grundsätzlich die Idee verfolgt, die Effekte der IXORA-S Intention to Treat (ITT)-Population über aneinander angepasste Adjustierungen der IXORA-S und IXORA-PEDS Populationen im Endergebnis den Effekten der ITT-Population der IXORA-PEDS gegenüberzustellen

Wie bereits in Modul 4B auf Seite 165 und 166 dargestellt, wurden die IXORA-S Populationen wie folgt adjustiert (3):

- PASI Score  $\geq 12$ , Static Physician Global Assessment (sPGA)  $\geq 3$  und Body Surface Area (BSA)  $\geq 10\%$  zu Baseline
- Patienten, die eine Vorbehandlung mit Etanercept aufwiesen, wurden ausgeschlossen.

Aufgrund dieser Adjustierungen wurden im Rahmen des Evidenztransfers 77,2% der mit Ixekizumab behandelten Patienten der IXORA-S betrachtet. In absoluten Zahlen reduzierte sich die betrachtete Population um 31 Patienten im Ixekizumab-Arm im Vergleich zu der ITT-Population der IXORA-S.

Wie bereits in Modul 4B auf Seite 176 erwähnt, führten die genannten Adjustierungen zu keinen wesentlichen Unterschieden in den Patientencharakteristika. Auch in den Ergebnissen konnte kein wesentlicher Einfluss der Adjustierung beobachtet werden.

Daher sieht Lilly es als gerechtfertigt an, dass die Ableitung des Zusatznutzens basierend auf dem hier vorgelegten Evidenztransfer auf dem Zusatznutzen der Teilpopulation B aus dem Verfahren 2017-03-01-D-275 basiert (4).

**Vorgeschlagene Änderung:**

Da die Adjustierungen der IXORA-S Population im Rahmen des Evidenztransfers zu keinen wesentlichen Änderungen der Ergebnisse in der ITT Population geführt haben, kann die Ableitung des Zusatznutzens auf Basis des Beschlusses des G-BA im Bewertungsverfahren für Erwachsene und damit der Ergebnisse der Gesamtpopulation abgeleitet werden.

S. 12	<p><b>4. Ixekizumab: Patientenalter ist kein Effektmodifikator</b></p> <p>Die von Lilly vorgebrachte Argumentation zu der Tatsache, dass in den Studien IXORA-PEDS und IXORA-S jeweils keine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter beobachtet wurde, befindet das IQWiG als nicht sachgerecht.</p> <p><b>Anmerkung:</b></p> <p>Das IQWiG benennt korrekt, dass Lilly für den 12 Wochen Vergleich von Ixekizumab und Etanercept Subgruppenanalysen für das Merkmal Alter durchgeführt und im Dossier dargestellt hat. Diese Subgruppenanalysen ergaben, dass das Alter (&lt;12 oder ≥12 Jahre) keinen Effektmodifikator darstellt.</p> <p>Darüber hinaus wurden in Anhang 4J des von Lilly eingereichten Moduls 4B alle Subgruppenanalysen der Studie IXORA-PEDS zu Woche 12 in der Gesamtpopulation dargestellt. Die Tatsache, dass das Merkmal Alter keinen Effektmodifikator bei der Wirksamkeit von Ixekizumab darstellt, wird also nicht nur anhand des direkten Vergleichs zu Etanercept belegt, sondern kann für die gesamte ITT-Population der IXORA-PEDS Studie, und folglich auch für das gesamte Anwendungsgebiet von Ixekizumab, nachgewiesen werden.</p> <p>Das IQWiG schlussfolgert im Rahmen der Diskussionen um das Merkmal Alter als Effektmodifikator, dass der Trennwert der IXORA-S Studie (≤65 Jahre und &gt;65 Jahre) zu hoch gewählt sei, um eine verlässliche Aussage bezüglich der hier vorliegenden Fragestellung treffen zu können. An dieser Stelle würde Lilly gerne darauf aufmerksam machen, dass man im vorliegenden Dossier spezifisch</p>	<p>Die Vergleichbarkeit der Krankheitsverläufe der Erwachsenen gegenüber Kindern und Jugendlichen ist mit Unsicherheiten behaftet, da keine Nachweise vorgelegt wurden, welche eine Vergleichbarkeit nahelegen.</p>

	<p>auf die Studie IXORA-S verwiesen hat, da diese für den Evidenztransfer genutzt wurde. Dass das Merkmal Alter grundsätzlich kein Effektmodifikator in der Therapie mit Ixekizumab bei Erwachsenen darstellt, konnte bereits durch das UNCOVER Studienprogramm zu Ixekizumab bei Erwachsenen mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie in Frage kommen, belegt werden. In den Studien UNCOVER-2 und -3 wurden die Trennwerte im Rahmen der Subgruppenanalyse wie folgt definiert: &lt;40, &lt;65, 65 – &lt;75, &gt;=75 (Jahre). Eine Effektmodifikation bezüglich Wirksamkeit oder Sicherheit wurde auch bei einem Trennwert von „40 Jahren“ nicht beobachtet (5). Wirksamkeit und Sicherheit von Ixekizumab sind unabhängig vom Patientenalter (1).</p> <p><b>Vorgeschlagene Änderung:</b></p> <p>Die Ergebnisse aus Subgruppenanalysen der Studien IXORA-PEDS, IXORA-S sowie aus weiteren Zulassungsstudien zeigen auf, dass das Merkmal Alter keinen Effektmodifikator bei der Behandlung mit Ixekizumab darstellt. Dies rechtfertigt die Ableitung des Zusatznutzens anhand des eingereichten Evidenztransfers.</p>	
S. 12	<p><b>5. Ergänzend dargestellter Vergleich von Ixekizumab mit Etanercept zu Woche 12 für die vorliegende Nutzenbewertung</b></p> <p>Das IQWiG stuft den vom pU ergänzend dargestellten Vergleich von Ixekizumab mit Etanercept zu Woche 12 für die vorliegende Nutzenbewertung als nicht interpretierbar ein.</p> <p><b>Anmerkung:</b></p> <p>Basierend auf der Zulassungsstudie IXORA-PEDS wurde ein direkter Vergleich von Ixekizumab gegenüber Etanercept zu Woche 12 im Modul 4B vorgelegt. Auch wenn dieser Vergleich aufgrund der Beobachtungsdauer nicht den methodischen Anforderungen der</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Für die konkrete Nutzenbewertung von Ixekizumab nach § 35a SGB V ergeben sich keine Konsequenzen.</p>

	<p>Nutzenbewertung entspricht und nur ergänzend im Dossier dargestellt wurde, so zeigen die Ergebnisse, dass die Behandlung mit Ixekizumab schneller zum Erreichen des Therapieziels führt als die Behandlung mit Etanercept. Die statistisch signifikanten Vorteile zu Woche 12 konnten bei den Morbiditätsendpunkten PASI 90, PASI 100 und dem Patient Global Assessment gezeigt werden.</p> <p>Lilly ist es wichtig, aufzuzeigen, dass diese ergänzend dargestellten Auswertungen, die im Vergleich zu Therapiealternativen schnell einsetzende und überlegene Wirksamkeit von Ixekizumab unterstreichen. Ein schnelles Therapieansprechen, erkennbar beispielsweise durch eine schnell sichtbare Verbesserung des Krankheitsverlaufs, ist besonders bei der Plaque-Psoriasis ein patientenrelevanter Mehrwert.</p> <p>Auch die deutsche S3-Leitlinie zur Therapie der Psoriasis vulgaris (Update 2017) (6), welche von der gültigen S2k-Leitlinie zur Therapie der Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen zitiert wird, empfiehlt bei schnell wirkenden Medikamenten, das Erreichen von Therapiezielen bereits zu Woche 10 zu überprüfen. Auf diese Empfehlung verweisen ebenso regionale Kassenärztliche Vereinigungen (7). Aus diesem Blickwinkel hat der direkte Vergleich von Ixekizumab gegenüber Etanercept zu Woche 12 also eine klare Relevanz für den deutschen Versorgungskontext.</p>	
S. 10	<p><b>6. Weitere Untersuchungen: Informationsbeschaffung zu Ustekinumab im vorliegenden Anwendungsgebiet</b></p> <p>Das IQWiG beanstandet, dass für die weiteren Untersuchungen keine Informationsbeschaffung zur ZVT im Anwendungsgebiet der vorliegenden Fragestellung durchgeführt wurde und weist in diesem Zusammenhang auf eine potenzielle inhaltliche Unvollständigkeit hin.</p> <p><b>Anmerkung:</b></p>	<p>Der pharmazeutische Unternehmer führt im Rahmen weiterer Untersuchungen keine Informationsbeschaffung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie im Anwendungsgebiet der vorliegenden Fragestellung durch.</p>

	<p>Wie dem von Lilly eingereichten Modul 4B und der Nutzenbewertung des IQWiG entnommen werden kann, besteht Konsens bezüglich der Limitationen der IXORA-PEDS in Bezug auf die Nutzenbewertung.</p> <p>Es wurde auf eine Informationsbeschaffung zur ZVT im Anwendungsgebiet im Kontext der „Weiteren Untersuchungen“ verzichtet, da diese als nicht zielführend für die vorliegende Fragestellung erachtet wurde. Alle Patienten, die Teilnehmer der IXORA-PEDS sind oder waren, wechselten nach Woche 12 vom Etanercept- oder Placebo-Arm auf eine Behandlung mit Ixekizumab. Dieser Umstand verhindert die Durchführung eines für die Nutzenbewertung methodisch durchführbaren indirekten Vergleichs, da kein Brückenkompator zu Woche 24 zur Verfügung steht.</p> <p>Auch wenn die vom IQWiG genannten Studien CADMUS und CADMUS Jr von Lilly identifiziert worden wären, hätten diese aufgrund der gleichen methodischen Limitationen in Bezug auf die Nutzenbewertung nicht für die vorliegende Bewertung von Ixekizumab in Betracht gezogen werden können.</p> <p><b>Vorgeschlagene Änderung:</b></p> <p>Die im Rahmen der Nutzenbewertung angeforderten Informationsbeschaffungen wurden seitens Lilly vollständig durchgeführt und im Dossier dargestellt.</p>	
<p>S. 5 Absatz 2</p>	<p><b>7. Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie</b></p> <p>Das IQWiG führt in seiner Nutzenbewertung aus, dass das Vorgehen des pU bei der Auswahl der Option der ZVT inkonsistent sei. Der pU wähle zunächst Ustekinumab aus den Optionen der ZVT aus, benenne in seinem weiteren Vorgehen aber alle 3 Optionen der ZVT.</p> <p><b>Anmerkung:</b></p> <p>Seitens Lilly kann nicht nachvollzogen werden, auf welche Stelle des Dossiers das IQWiG hier referenziert. Lilly wählt als ZVT</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Für die konkrete Nutzenbewertung von Ixekizumab nach § 35a SGB V ergeben sich keine Konsequenzen.</p>

	<p>Ustekinumab aus, auf diesem Wirkstoff basieren der eingereichte Evidenztransfer sowie die Zusatznutzenableitung.</p>	
<p>S. 10, Absatz 1</p>	<p><b>8. Informationen zum Krankheitsverlauf</b></p> <p>Das IQWiG verweist darauf, dass keine Informationen zu dem Verlauf der Erkrankung unter der ZVT dargestellt werden.</p> <p><b>Anmerkung:</b></p> <p>Lilly weist darauf hin, dass eine ausführliche Beschreibung des Krankheitsbildes sowie der vom G-BA definierten ZVT in Modul 3B des eingereichten Dossiers zu finden ist.</p> <p>Der Verlauf der Erkrankung ist von besonderer Relevanz. Bei etwa einem Drittel der erwachsenen Patienten mit Psoriasis liegt der Erkrankungsbeginn im Kindes- bzw. Jugendalter (8). Daher ist es notwendig, frühzeitig mit einer effektiven Therapie zu starten und eine Auswahl an wirksamen Therapien zur Verfügung zu haben.</p> <p>Basierend auf der chronischen Natur der Erkrankung, dem Vorliegen von physischen und psychiatrischen Komorbiditäten wie auch der Einschränkung der Lebensqualität kann die Psoriasis bereits bei betroffenen Kindern und Jugendlichen zu einem hohen Leidensdruck und einer nachhaltigen Beeinträchtigung des Lebensverlaufs führen (8). Kindheit und Jugend stellen eine vulnerable Phase der menschlichen Entwicklung dar. Die Psoriasis als chronisch-entzündliche Hauterkrankung kann in Verbindung mit den psychiatrischen Komorbiditäten und einer Stigmatisierung durch das Umfeld den Lebensverlauf von betroffenen Kindern und Jugendlichen daher tiefgreifend beeinträchtigen (8).</p> <p>Grundsätzlich sei an dieser Stelle angemerkt, dass es nur wenig Literatur zur Plaque-Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen gibt,</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Für die konkrete Nutzenbewertung von Ixekizumab nach § 35a SGB V ergeben sich keine Konsequenzen.</p>

	<p>welche sich insbesondere mit dem Verlauf der Erkrankung unter den ZVT beschäftigt.</p> <p>Es lassen sich zu dem vorliegenden Anwendungsgebiet auch aktuell keine laufenden Register identifizieren, welche nützliche und aktuelle Informationen zur Versorgungsrealität von Kindern und Jugendlichen mit Plaque-Psoriasis liefern könnten. Lediglich das niederländische Child-CAPTURE Register des Radboud University Nijmegen Medical Centre konnte identifiziert werden und wurde bereits in Modul 3B referenziert (9). Dieses Register umfasst allerdings nur Patienten, die zwischen September 2008 und Oktober 2011 in den Niederlanden therapiert wurden. Von den 85 eingeschlossenen Patienten wurden lediglich 19 systemisch therapiert, von diesen wurden wiederum nur sieben (einmalig) mit Etanercept behandelt. Zum damaligen Zeitpunkt war Etanercept das einzige zugelassene Biologikum, welches vom G-BA als ZVT angesehen wird. Auch wenn die Ergebnisse des Registers darauf hinweisen, dass die medikamentöse Therapie der Psoriasis zu einer Verbesserung der Lebensqualität führt, so bleiben Aktualität und Übertragbarkeit der Registerdaten auf den deutschen Versorgungskontext fraglich.</p>	
S. 19	<p><b>9. Erläuterungen zu den in der Routinedatenanalyse verwendeten Biologika</b></p> <p>Das IQWiG stellt fest, dass die einzelnen Wirkstoffe innerhalb der vom pU berücksichtigten Gruppe der Biologika in Modul 3B des Dossiers nicht benannt wurden.</p> <p><b>Anmerkung:</b></p> <p>In der Datenauswertung wurden alle im Jahr 2018 zur Behandlung der Plaque-Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen zugelassenen Biologika berücksichtigt. Dies sind die folgenden Substanzen: Adalimumab, Etanercept und Ustekinumab (10).</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Für die konkrete Nutzenbewertung von Ixekizumab nach § 35a SGB V ergeben sich keine Konsequenzen.</p>

S. 19

**10. Erläuterungen zur Möglichkeit der Einschränkung der Zielpopulation anhand des zusätzlichen Diagnosecodes L40.70! in der Auswertung der Stichprobe**

Das IQWiG stellt fest, dass die Einschränkung der Zielpopulation ausschließlich anhand von Verordnungszahlen vorgenommen wurde. Gemäß der ICD-10-GM (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Version 10. German Modification, Version 2020) soll bei Vorliegen einer mittelschweren bis schweren Plaque-Psoriasis neben dem Diagnosecode L40.0 ein zusätzlicher Diagnosecode L40.70! angegeben werden. Unter Berücksichtigung dieses zusätzlichen Diagnosecodes in der Auswertung der Stichprobe wäre von einer genaueren Abbildung derjenigen Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis auszugehen.

**Anmerkung:**

In die Analyse wurden Versicherte <18 Jahre mit einer gesicherten Plaque-Psoriasis Diagnose eingeschlossen. Eine Plaque-Psoriasis Diagnose wurde als gesichert gewertet, wenn in mindestens zwei Quartalen innerhalb eines Jahres eine Diagnose (L40.0, ICD-10-GM) im ambulanten Bereich kodiert wurde (M2Q-Kriterium, mindestens zwei Quartale). Klinische Parameter und Angaben zum Schweregrad einer Erkrankung sind in den Routinedaten der Gesetzlichen Krankenversicherungen (GKV) nicht erfasst. Da es sich bei der vorgelegten Datenanalyse um Daten aus dem Jahr 2018 handelt, konnte auch keine Einschränkung anhand des in die Version 2020 des ICD-10-GM neu aufgenommenen, zusätzlichen Diagnosecodes L40.70! vorgenommen werden.

Es wurde daher versucht, sich über die aktuellen Verordnungszahlen und den Behandlungsalgorithmus an die Anzahl der Patienten in der Zielpopulation anzunähern. Bei mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis wird eine Behandlung mit Biologika empfohlen. Um in der GKV Routinedatenanalyse die Anzahl der Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis zu identifizieren,

Bei den Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV). Den Angaben werden die Daten des pharmazeutischen Unternehmers aus dem Dossier zugrunde gelegt. Die Zahlen basieren auf Prävalenz- und Inzidenzdaten von diagnostizierten Patienten. Die Berechnung der Anzahl ist in der Gesamtschau mit Unsicherheiten behaftet und zumindest bei der Obergrenze ist von einer Überschätzung der Patientenzahlen auszugehen.

Auch die nachgelieferte Untersuchung des IQWiG zu den Patientenzahlen steht der Herleitung nicht entgegen.

	<p>wurden somit, in Anlehnung an die Therapieempfehlung der Leitlinie, diejenigen Patienten ermittelt, die mindestens eine Biologikaverordnung im Beobachtungszeitraum erhielten und somit für eine systemische Therapie in Frage kamen.</p>	
<p>S. 21</p>	<p><b>11. Berechnung der Untergrenze der Jahrestherapiekosten von Etanercept</b></p> <p>Das IQWiG stellt fest, dass entsprechend den Angaben zum Verbrauch von Etanercept (siehe Abschnitt 3.2.2) bei Heranziehen der Wirkstärke 25 mg niedrigere Arzneimittelkosten anfallen, als vom pU veranschlagt.</p> <p><b>Anmerkung:</b></p> <p>Lilly rundet die Untergrenze des Verbrauchs pro Gabe für Etanercept von 18,9 mg (0,8 mg/kg * 23,6 kg) auf 20 mg auf. Das IQWiG bestätigt, dass unter Zugrundelegung eines Körpergewichts von 25 kg, wie im vorliegenden Anwendungsgebiet vorgegeben, sich aufgrund der aufgerundeten Dosierung keine abweichenden Angaben zum Verbrauch für Etanercept ergeben.</p> <p>Für Etanercept setzt Lilly als Untergrenze ein Präparat der Wirkstärke 10 mg an und errechnet die Kosten für die 20 mg Dosierung, indem 2 * 10 mg zur Berechnung herangezogen werden. Lilly ermittelt somit als Untergrenze für Etanercept Jahrestherapiekosten in Höhe von 3.609,96 EUR pro Patienten. Diese beinhalten ausschließlich Arzneimittelkosten.</p> <p>Wird die Wirkstärke 25 mg zur Berechnung der Untergrenze der Arzneimittelkosten herangezogen, ist zu beachten, dass bei einer Untergrenze des Verbrauchs pro Gabe für Etanercept von 20 mg ein Verwurf von 5 mg in diese Berechnung einfließt. Dieser Verwurf fällt bei einer Dosierung von 20 mg in jedem Fall an, da Etanercept gemäß Fachinformation innerhalb von 6 Stunden nach Zubereitung zu verbrauchen ist (11). Bei einer Wirkstärke von 25 mg lassen sich</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

	<p>demnach Jahrestherapiekosten in Höhe von 3.943,31 EUR pro Patienten ermitteln.</p> <p>Bei Heranziehen der Wirkstärke 25 mg fallen somit höhere Arzneimittelkosten an, als von Lilly veranschlagt.</p>	
--	--	--

## Abkürzungsverzeichnis

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
BSA	Body Surface Area
CDLQI	Children's Dermatology Life Quality Index
DLQI	Dermatology Life Quality Index
EUR	Euro
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GmbH	Gesellschaft mit beschränkter Haftung
ICD-10-GM	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Version 10. German Modification
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITCH NRS	Itch Numeric Rating Scale
ITT	Intention to Treat
IXE	Ixekizumab
IXE/IXE	Patienten, die zu Studienbeginn in den IXE-Arm randomisiert wurden und nach Periode 2 die Behandlung mit Ixekizumab fortgesetzt haben
kg	Kilogramm
KI	Konfidenzintervall
M2Q	Mindestens zwei Quartale
mg	Milligramm
N	Anzahl der Patienten
NAPSI	Nail Psoriasis Severity Index
Nr.	Nummer

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
PAIN VAS	Pain Visual Analog Scale
PASI	Psoriasis Area and Severity Index
PatGA	Patient Global Assessment
pU	Pharmazeutischer Unternehmer
Q4W	Einmal alle vier Wochen
RCT	Randomized Controlled Trial
sPGA	Static Physician Global Assessment
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	Unerwünschtes Ereignis
UST	Ustekinumab
ZVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

## Literaturverzeichnis

1. Eli Lilly Nederland B. V. Fachinformation für Taltz®. [online]. (Stand Juni 2020). 2020.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV - Ixekizumab bei Kindern und Jugendlichen - Beratungsanforderung 2019-B-096. 2019.
3. Lilly Deutschland GmbH. Ixekizumab (Taltz®) - Modul 4B - Mittelschwere bis schwere Plaque-Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen ab 6 Jahren mit mindestens 25 kg Körpergewicht, die für eine systemische Therapie in Frage kommen. 2020.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Ixekizumab (BAnz AT 07.09.2017 B4). 2017.
5. Eli Lilly and Company. RHBC Clinical Study Report: A 12-Week Multicenter, Randomized, Double-Blind, PlaceboControlled Study Comparing the Efficacy and Safety of LY2439821 to Etanercept and Placebo in Patients with Moderate to Severe Plaque Psoriasis with a Long-Term Extension Period. 2015.
6. Nast A, Amelunxen L, et al. S3 - Leitlinie zur Therapie der Psoriasis vulgaris - Update 2017. 2017.
7. Gemeinsame Prüfungseinrichtungen Baden-Württemberg. Behandlung der Psoriasis vulgaris bei Erwachsenen. 2020.
8. Sticherling M, Augustin M. Therapie der Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen (AWMF-Register-Nr.: 013-094). 2019.
9. Oostveen AM, de Jager ME, van de Kerkhof PC, Donders AR, de Jong EM, Seyger MM. The influence of treatments in daily clinical practice on the Children's Dermatology Life Quality Index in juvenile psoriasis: a longitudinal study from the Child-CAPTURE patient registry. Br J Dermatol. 2012;167(1):145-9.
10. LinkCare GmbH. Claims data study on pediatric Psoriasis patients in Germany. 2020.
11. Pfizer Pharma GmbH. Fachinformation für Enbrel® 25 mg. [online]. (Stand September 2020) 2020.

## 5.2 Stellungnahme der Novartis Pharma GmbH

Datum	16.11.2020
Stellungnahme zu	Ixekizumab / Taltz®
Stellungnahme von	Novartis Pharma GmbH

Am 01.08.2020 hat auf Grundlage des von der Lilly Deutschland GmbH eingereichten Dossiers das Bewertungsverfahren für Ixekizumab (Plaque-Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen) nach § 35a SGB V begonnen.

Am 02.11.2020 hat der G-BA den IQWiG-Bericht (Nr. 991) zur Dossierbewertung von Ixekizumab (Plaque-Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V veröffentlicht.

Als betroffener pharmazeutischer Unternehmer mit zugelassenen Arzneimitteln im Markt nimmt die Novartis Pharma GmbH gemäß Kap. 5 § 19 VerfO G-BA zu folgendem Punkt der o. g. Nutzenbewertung Stellung:

- **Berechnung der Jahrestherapiekosten für Etanercept**

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Das IQWiG gibt an, dass die vom pU berechneten Jahrestherapiekosten plausibel sind.</p> <p>Für Etanercept besteht ein Festbetrag der Stufe 1 (1). Somit entfällt gemäß § 130a Abs. 3 SGB V der Herstellerrabatt für nicht-festbetragsgebundene Arzneimittel in Höhe von 7 %. Das Entfallen des Herstellerrabattes bei Etanercept wird vom pU jedoch nicht berücksichtigt. Somit werden aus Sicht der Novartis Pharma GmbH die Jahrestherapiekosten von Etanercept unterschätzt.</p> <p><b>Fazit</b></p> <p>Aus Sicht der Novartis Pharma GmbH entfällt der Herstellerrabatt bei Festbetragsarzneimitteln und sollte daher nicht bei der Berechnung der Jahrestherapiekosten für Etanercept berücksichtigt werden.</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.</p> <p>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.</p>

## Literaturverzeichnis

1. GKV-Spitzenverband. Festbetragsarzneimittel nach § 35 SGB V sortiert nach Arzneimittelname. Stand 15.10.2020. 2020.

### 5.3 Stellungnahme der Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH

Datum	16.11.2020
Stellungnahme zu	Ixekizumab (Taltz®) (2020-08-01-D-570)
Stellungnahme von	Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

### Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Der pharmazeutische Unternehmer Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH nimmt Stellung zum Nutzenbewertungsverfahren des Wirkstoffs Ixekizumab zur Behandlung der Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen als Hersteller der Wirkstoff bzw. Arzneimittel</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Methotrexat (metex<sup>®</sup>, MTX medac, Methotrexat medac, Trexject<sup>®</sup>), in den Darreichungsformen Tabletten, Injektionslösung, Injektionslösung in einer Fertigspritze und Injektionslösung in einem Fertigpen, u.a. zur Behandlung von Psoriasis zugelassen <b>[1] [2] [3] [4] [5]</b>.</li> </ul> <p>Der vorgenannte Wirkstoff wird in dem zur Bewertung eingereichten Dossier des pharmazeutischen Unternehmers Lilly Deutschland GmbH bzw. Eli Lilly Nederland B.V. <b>[6] [7] [8] [9]</b>, in den entsprechenden G-BA Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie <b>[10]</b> und im entsprechenden IQWiG-Bericht <b>[11]</b> angeführt.</p>	
<p>2) Der Gemeinsame Bundesausschuss hat für das Nutzenbewertungsverfahren des Wirkstoffs Ixekizumab zur Behandlung der Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen als zweckmäßige Vergleichstherapien die Wirkstoffe Adalimumab, Etanercept und Ustekinumab bestimmt <b>[6] [10]</b>. „Aus den dargestellten Therapieoptionen der zweckmäßigen Vergleichstherapie wählt der pU Ustekinumab aus“ <b>[11]</b>.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Gemäß des pharmazeutischen Unternehmers Lilly sieht der G-BA im Nutzenbewertungsverfahren Ixekizumab „Methotrexat nicht als geeignete ZVT an“ <b>[8]</b>. Dem könnte sich Medac angesichts des breiten Anwendungsgebietes mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen sowie des Alters und der wissenschaftlichen Güte der raren klinischen Daten notfalls anschließen.</p> <p>Der wiederholten Behauptung des pharmazeutischen Unternehmers Lilly jedoch, dass „konventionelle systemisch applizierte Arzneimittel wie Methotrexat keine Zulassung für den Einsatz bei pädiatrischen Psoriasis-Patienten“ <b>[6] [8] [9]</b> besäßen, möchte und muss Medac hiermit mit Hinweis auf die entsprechenden G-BA Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie <b>[10]</b> sowie Fachinformationen zu Methotrexat <b>[2] [3] [4] [5] [12] [13]</b> entschieden widersprechen.</p>	
<p>3) Die aktuelle deutsche Behandlungsleitlinie der Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen empfiehlt in der systemischen medikamentösen Therapie Methotrexat „als first line-Therapie für die systemische Behandlung der mittelschweren bis schweren Plaque-Psoriasis im Kindesalter“ <b>[14]</b>.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.</p> <p>Zur Behandlung der Plaque-Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen, die für eine systemische Therapie in Frage kommen, sind in Deutschland die TNF-alpha-Inhibitoren Adalimumab und Etanercept (schwere Form der Plaque-Psoriasis) sowie der Interleukin-Inhibitor Ustekinumab (mittelschwere bis schwere Plaque-Psoriasis) zugelassen. Anhand der Evidenz lässt sich kein klinischer Vorteil für einen der drei Wirkstoffe ableiten, der eine Präferenz bei der Bestimmung als zweckmäßige Vergleichstherapie stützen würde.</p> <p>Dem IL-17A-Inhibitor Ixekizumab wurde erst kürzlich eine Zulassung in der Plaque-Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen erteilt, so dass dieser</p>

<p>Allgemeine Anmerkung</p>	<p>Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)</p>
<p>begleitende Basistherapie ggf. topische Therapie ggf. begleitende psychosoziale Therapie</p> <p>„wird empfohlen“</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Acitretin* (nur für pustulöse Formen)</li> <li>Adalimumab (zugel. ab 4 J)</li> <li>MTX</li> </ul> <p>„wird empfohlen bei nicht ausreichendem Therapieerfolg, Unverträglichkeit, Kontraindikation von Adalimumab oder MTX“</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Etanercept (zugel. ab 6 J)</li> <li>Ustekinumab (zugel. ab 12 J)</li> </ul> <p>„kann empfohlen werden, bei nicht ausreichendem Therapieerfolg, Unverträglichkeit, Kontraindikation von Adalimumab oder MTX“</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Cyclosporin (Induktionstherapie)</li> <li>Fumarsäureester</li> </ul> <p>„kann erwogen werden, bei nicht ausreichendem Therapieerfolg, Unverträglichkeit, Kontraindikation anderer systemischer Therapieoptionen“</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Apremilast</li> <li>Brodalumab</li> <li>Certolizumab Pegol</li> <li>Guselkumab</li> <li>Infliximab</li> <li>Ixekizumab</li> <li>Secukinumab</li> </ul> <p>*bei weiblichen Jugendlichen nur in Ausnahmefällen</p> <p>UV-B-Schmalspektrum</p> <p>Triggerfaktoren prüfen</p>	<p>derzeit in dieser Indikation noch nicht als in der Versorgung etabliert angesehen werden kann.</p> <p>Die Anwendung des Wirkstoffs Ciclosporin (schwere Form der Plaque-Psoriasis) wird gemäß Zulassung für Kinder unter 16 Jahren nicht empfohlen. Da Ciclosporin somit für einen überwiegenden Patientenanteil der Kinder und Jugendlichen keine Therapieoption darstellt und zudem nicht empfohlen wird, ist Ciclosporin nicht Bestandteil der zweckmäßigen Vergleichstherapie.</p> <p>Demzufolge werden für Kinder und Jugendliche ab einem Alter von 6 Jahren mit Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie in Frage kommen, die Wirkstoffe Adalimumab, Etanercept und Ustekinumab als gleichermaßen zweckmäßige Vergleichstherapien bestimmt.</p>
<p>4) Da der pharmazeutische Hersteller zu Recht auf „die Rolle der TH17-Zellen und des Zytokins IL-17A“ [7] [8] hinweist, erlaubt Medac sich folgenden ergänzenden Literaturhinweis:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Reich K et al., Clinical response of psoriasis to subcutaneous methotrexate correlates with inhibition of cutaneous T helper 1 and 17 inflammatory pathways [15].</li> </ul>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH

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)
	Anmerkung:  Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung:  Vorgeschlagene Änderung:	

## Literaturverzeichnis

- [1] Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH, Fachinformation metex<sup>®</sup> PEN Injektionslösung im Fertigpen, Wedel Juli 2020
- [2] Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH, Fachinformation metex<sup>®</sup> 50 mg/ml Injektionslösung, Fertigspritze, Wedel Oktober 2019
- [3] Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH, Fachinformation metex<sup>®</sup> Injektionslösung 7,5 mg/ml, Wedel Juli 2020
- [4] Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH, Fachinformation metex<sup>®</sup> Tabletten, Wedel Juli 2020
- [5] Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH, Fachinformation Trexject<sup>®</sup> 10 mg/ml Injektionslösung, Fertigspritze, Wedel Oktober 2019
- [6] Lilly Deutschland GmbH, Dossier zur Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V: Ixekizumab (Taltz<sup>®</sup>). Modul 1B, o.O. 2020
- [7] Lilly Deutschland GmbH, Dossier zur Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V: Ixekizumab (Taltz<sup>®</sup>). Modul 2, o.O. 2020
- [8] Lilly Deutschland GmbH, Dossier zur Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V: Ixekizumab (Taltz<sup>®</sup>). Modul 3B, o.O. 2020
- [9] Lilly Deutschland GmbH, Dossier zur Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V: Ixekizumab (Taltz<sup>®</sup>). Modul 4B, o.O. 2020
- [10] Gemeinsamer Bundesausschuss, Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie und Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V. Vorgang: 2019-B-096 Ixekizumab, o.O. 2019
- [11] Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Ixekizumab (Plaque-Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen) – Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V. Dossierbewertung, Köln 2020 (= IQWiG-Berichte Nr. 991)
- [12] Pfizer Pharma PFE GmbH, Fachinformation Lantarel<sup>®</sup> 2,5 mg, 7,5 mg, 10 mg Tabletten, Berlin November 2019
- [13] Pfizer Pharma PFE GmbH, Fachinformation Lantarel<sup>®</sup> FS 7,5/10/15/20/25 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze, Berlin Juni 2020
- [14] DDG & BVD, AWMF-S2k-Leitlinie (013-094). Therapie der Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen, o.O. 2019  
(URL: <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/013-094.html>)
- [15] Reich K et al., Clinical response of psoriasis to subcutaneous methotrexate correlates with inhibition of cutaneous T helper 1 and 17 inflammatory pathways. Br J Dermatol. 2019;181:859-862.

#### 5.4 Stellungnahme der AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Datum	17. November 2020
Stellungnahme zu	Ixekizumab/ Taltz® Vorgangsnummer 2020-08-01-D-570
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><b>Einleitung</b></p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 2. November 2020 die vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) erstellte Nutzenbewertung für den Wirkstoff Ixekizumab (Taltz®) veröffentlicht (<a href="https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/569/#nutzenbewertung">https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/569/#nutzenbewertung</a>).</p> <p>Taltz® ist angezeigt für die Behandlung von mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen ab einem Alter von 6 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 25 kg, die für eine systemische Therapie in Frage kommen. Eine Unterteilung des Therapiegebietes in Subpopulationen erfolgte nicht.</p> <p>Als zweckmäßige Vergleichstherapie legte der G-BA Adalimumab oder Etanercept oder Ustekinumab fest.</p>	
<p><b>Vorgehen des pU zur Übertragung des Zusatznutzens von Ixekizumab bei Erwachsenen auf Kinder und Jugendliche ist adäquat und der Evidenztransfer sollte berücksichtigt werden</b></p> <p><u>Originalwortlaut:</u></p> <p>Dossierbewertung A20-65, S. 5: „Die vom pU vorgelegten Auswertungen für die Übertragung des Zusatznutzens sind nicht vollständig. Ergebnisse für die Teilpopulationen legt der pU nur für einen Teil der in den Studien erhobenen patientenrelevanten Endpunkte vor. Insbesondere fehlen Ergebnisse zu ebenfalls in den Studien erhobenen patientenrelevanten Endpunkten der Symptomatik wie zum Beispiel zu Juckreiz und Hautschmerz. Der pU bereitet für die Gegenüberstellung der Daten aus</p>	<p>Unbeschadet der Frage, ob im vorliegenden Anwendungsgebiet ein Evidenztransfer in Erwägung gezogen werden kann, sind die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Auswertungen für die Übertragung des Zusatznutzens ungeeignet. Obwohl für die Gegenüberstellung der Studien IXORA-S und IXORA-PEDS Daten für Auswertungszeitpunkte zu Woche 48 bzw. 52 vorliegen, bereitet der pharmazeutische Unternehmer ausschließlich 24-Wochen Daten im Dossier auf. Weiterhin werden nur Ergebnisse für einen Teil der in den Studien erhobenen patientenrelevanten Endpunkte vorgelegt.</p> <p>Auch das Vorgehen bei der Aufarbeitung der Ergebnisse und der Übertragung des Zusatznutzens ist inkonsequent und inhaltlich nicht sachgerecht. Auf die vom pharmazeutischen Unternehmer zur</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>den Studien IXORA-PEDS und IXORA-S außerdem <u>nur Daten zum Auswertungszeitpunkt Woche 24</u> auf. Dies ist nicht angemessen, da für beide Studien auch spätere Auswertungszeitpunkte (Woche 48 bzw. Woche 52) vorliegen. Der pU bereitet diese verfügbaren Daten für die Nutzenbewertung nicht auf.“</p> <p>Dossierbewertung A20-65, S. 6: „Insgesamt ist das Vorgehen des pU zur Übertragung des Zusatznutzens von Erwachsenen auf Kinder sowie Jugendliche <u>nicht adäquat</u>.“</p> <p><u>Anmerkung:</u></p> <p>Die grundsätzliche Ablehnung der eingereichten Daten ohne weitere Überprüfung durch das IQWiG ist für AbbVie nicht nachvollziehbar. Für die Übertragung des Zusatznutzens von der Erwachsenenpopulation auf die im aktuellen Verfahren bewerteten Kinder und Jugendlichen ist die Einbeziehung der späteren Daten zu Woche 48 bzw. Woche 52 nicht zweckdienlich, da sich die bereits abgeschlossene Nutzenbewertung für die Behandlung von Erwachsenen mit Ixekizumab und damit der vom G-BA bescheinigte Zusatznutzen auf die 24 Wochen-Daten bezieht und keine erneute Zusatznutzenbewertung dieser Population vorgenommen werden soll [1]. Dementsprechend ist eine Darstellung der IXORA-PEDS zum Zeitpunkt 48 Wochen für den Transfer nicht notwendig. Eine Betrachtung zu Woche 24 ist ausreichend, um eine Vergleichbarkeit der Daten zu zeigen. Vielmehr ist es sinnvoll, im Sinne eines Evidenztransfers für beide einbezogenen Studien (IXORA-PEDS und IXORA-S) dieselben Endpunkte und Erhebungszeitpunkte (24 Wochen) zu betrachten auf deren Basis vom G-BA ein Zusatznutzen für Ixekizumab zur Behandlung von mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis bei Erwachsene, die für eine systemische Therapie in Frage kommen, beschlossen wurde [1].</p>	<p>Übertragung der Evidenz gebildeten Teilpopulationen der Studien IXORA-S und IXORA-PEDS wird sich letztlich beim Transfer des Zusatznutzens nicht bezogen, hingegen wird der Zusatznutzen der Gesamtpopulation der Erwachsenen auf alle vom Anwendungsgebiet umfassten Kinder und Jugendlichen übertragen. Dies ist nicht sachgerecht, da durch die Bildung der Teilpopulationen die von der Zulassung umfasste Population der Kinder und Jugendlichen sehr stark eingeschränkt wurde.</p> <p>Es fehlt jegliche Auseinandersetzung mit der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie im Anwendungsgebiet für Kinder und Jugendliche. Der pharmazeutische Unternehmer führt im Rahmen weiterer Untersuchungen keine Informationsbeschaffung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie im Anwendungsgebiet der vorliegenden Fragestellung durch.</p> <p>Darüber hinaus ist die Vergleichbarkeit der Krankheitsverläufe der Erwachsenen gegenüber Kindern und Jugendlichen mit Unsicherheiten behaftet, da keine Nachweise vorgelegt wurden, welche eine Vergleichbarkeit nahelegen.</p>

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co.KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die längerfristig erhobenen Daten sowie weitere Endpunkte waren für die Zusatznutzenableitung der Erwachsenen nicht relevant und sind daher für die Bewertung eines Evidenztransfer ebenso nicht zwingend relevant. Sie hätten jedoch ergänzend eingebracht werden können. Im Sinne der Evidenzübertragung hätte dies aber keinen Mehrwert dargestellt.</p> <p>Auch die grundsätzliche Frage, ob ein Evidenztransfer gerechtfertigt ist, hätte mit den zusätzlichen Daten nicht beantwortet werden können. Aus der Sicht von AbbVie liegen in Modul 4 des Nutzendossiers alle relevanten Daten für die Durchführung und Bewertung eines Evidenztransfers vor. Somit sind der Evidenztransfer und die Übertragung des Zusatznutzens von Erwachsenen auf Kinder und Jugendliche gerechtfertigt.</p>	
<p><b>Geänderte Berichtstruktur des IQWiG im Bewertungsbericht durch die Corona-Pandemie</b></p> <p>Bei allen seit dem 15. Mai 2020 veröffentlichten IQWiG-Nutzenbewertungen wird erstmals seit dem Inkrafttreten des AMNOG auf die Bewertung der Daten in Modul 5 sowie auf die Erstellung eines Abschnitts mit Kommentaren zu den Modulen 3 und Modul 4 in Nutzenbewertungen verzichtet. Diese veränderte Bewertungspraxis des IQWiG findet auch bei dem vorliegenden IQWiG-Bericht (IQWiG-Berichts-Nummer 991) zu Ixekizumab in der mittelschweren bis schweren Plaque-Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen ab einem Alter von 6 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 25 kg Anwendung. Das IQWiG begründet das Vorgehen mit Einschränkungen durch die Corona-Pandemie.</p> <p><u>Originalwortlaut:</u></p> <p>Dossierbewertung A20-65, S. 2: Aufgrund der Arbeitsbedingungen während der Corona-Pandemie erfolgte die vorliegende Bewertung <u>ohne</u></p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co.KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><u>Verwendung streng vertraulicher Daten in Modul 5 des Dossiers des pU. Außerdem wurde auf die Erstellung eines Abschnitts mit Kommentaren zu den Modulen 3 B (Abschnitt 3.1) und Modul 4 B des Dossiers verzichtet. Relevante Abweichungen zum Vorgehen des pU sind an den jeweiligen Stellen der Nutzenbewertung beschrieben.</u></p> <p><u>Anmerkung:</u></p> <p>AbbVie erkennt an, dass die Corona-Pandemie eine sehr große Herausforderung für alle Beteiligten darstellt. Gleichzeitig plädiert AbbVie für transparente und nachvollziehbare Bewertungsverfahren, die ohne die Berücksichtigung aller integralen Bestandteile des Dossiers nicht sichergestellt werden können.</p> <p>AbbVie sieht die Bewertung der Daten in Modul 5 sowie die Kommentare zu den Modulen 3 und Modul 4 als notwendige Voraussetzung für die Nachvollziehbarkeit der Positionen des IQWiG, die Gewährleistung einer transparenten Nutzenbewertung sowie die Sicherstellung eines fairen Stellungsnahmeverfahrens für pharmazeutische Unternehmen.</p> <p>Dadurch sieht AbbVie auch die Beobachtung der methodischen Entwicklung erschwert und erhofft sich eine umgehende Rückkehr zum alten Berichtsformat. AbbVie betrachtet diese Information vor dem Hintergrund der Dossiererstellung oder der Studienplanung als von essenzieller Bedeutung.</p>	

## Literaturverzeichnis

Gemeinsamer Bundesausschuss, Tragende Gründe 1 zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Ixekizumab, 17. August 2017, [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4526/2017-08-17\\_AM-RL-XII\\_Ixekizumab\\_D-275\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4526/2017-08-17_AM-RL-XII_Ixekizumab_D-275_TrG.pdf)

## 5.5 Stellungnahme der Almirall Hermal GmbH

Datum	20. November 2020
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>Die Almirall Hermal GmbH entwickelt und vertreibt als forschendes Pharmaunternehmen Arzneimittel in der Indikation Plaque Psoriasis und nimmt zum Verfahren Ixekizumab – 2020-08-01-D-570 zur Indikation Behandlung von mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen ab einem Alter von 6 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 25 kg, die für eine systemische Therapie in Frage kommen Stellung.</p>	
<p>Almirall Hermal begrüßt die Möglichkeit insbesondere für vulnerable Patientengruppen den Zusatznutzen mittels eines Evidenztransfers zeigen zu können. Im vorliegenden Verfahren werden die Empfehlungen der EMA [1] und des NICE [2] angewendet und begründen somit den Evidenztransfer. Pathogenese und Krankheitsbild sind bei Erwachsenen sowie Kindern und Jugendlichen hinreichend ähnlich, die Effekte in den adaptierten Populationen und in der Erwachsenenpopulation der IXORA-S sind vergleichbar. Diese Kriterien wurden vom G-BA bereits in anderen Verfahren für einen Evidenztransfer als ausreichend anerkannt [3].</p> <p>Da die im zu bewertenden Dossier dargestellte adaptierte Teil-Population der IXORA-S vom Nutzenbewertungsbeschluss vom 17. August 2017 zu Ixekizumab in der damals definierten Teilpopulation B mit einen Hinweis für einen geringen Zusatznutzen bewertet wurde, ist davon auszugehen, dass auch für diese in der adaptierten Population selektierten Patienten eine Zusatznutzen vorliegen muss, um den Beschluss vom 17. August 2017 nicht in Frage zu stellen.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</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)
Seite 8	<p><b><u>Anmerkung:</u></b> Das Institut führt aus:  „Das Vorgehen des pU, aufgrund fehlender direkt vergleichender Studien mit einer Dauer von mindestens 24 Wochen bei Kindern und Jugendlichen, Studienergebnisse von Erwachsenen zu übertragen, ist nachvollziehbar. Allerdings ist nicht nachvollziehbar, dass im vorliegenden Anwendungsgebiet solche ausreichend langen Direktvergleiche für Ixekizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht vorliegen. <b>Denn solche Studien werden im vorliegenden Anwendungsgebiet durchgeführt. Beispielsweise liegt für den Wirkstoff Secukinumab, der erst kürzlich, in der Population der vorliegenden Fragestellung, zugelassen wurde, eine Studie mit einem für eine Nutzenbewertung ausreichend langen direkten Vergleich vor</b>“ (Hervorhebung / Fettdruck durch Almirall).</p> <p><b><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></b></p>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

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>Der Hinweis auf die Studienlage zu Secukinumab ist zu streichen. Die Studie von Secukinumab in der vorliegenden Population (Kinder und Jugendliche mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis ab einem Alter von 6 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 25 kg, die für eine systemische Therapie in Frage kommen) ist vom G-BA noch nicht bewertet worden, sondern Gegenstand eines zukünftigen Verfahrens. Daher liegt noch kein Beschluss oder öffentliche Äußerung des G-BA vor, dass diese Studie zu Secukinumab im Rahmen der frühen Nutzenbewertung als ausreichend angesehen wird.</p> <p>Die Nutzenbewertung von Ixekizumab ist nur auf Basis der vorliegenden Evidenz zu treffen, die gemäß den Anforderungen der Frühen Nutzenbewertung identifiziert werden kann. Hinweise auf die Studienlage anderer Wirkstoffe, die nicht Gegenstand der Nutzenbewertung sind, sind zu streichen.</p>	
-	<p><b><u>Anmerkung:</u></b></p> <p>Im Dokument „Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie und Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V Vorgang: 2019-B-096 Ixekizumab“ [4] fehlt die Leitlinie „Therapie der Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen AWMF-Register-Nr.: 013-094“ [5], da diese insbesondere für die Versorgungssituation in</p>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

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>Deutschland grundlegend ist. Diese S2k-Leitlinie wurde am 29. Januar 2019 und somit vor dem Recherchedatum – im Juni 2019 – publiziert.</p> <p><b><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></b></p> <p>Die S2k-Leitlinie „Therapie der Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen AWMF-Register-Nr.: 013-094“ muss als Grundlage für die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie und zur Beurteilung der Versorgungssituation in Deutschland herangezogen werden.</p>	

## Literaturverzeichnis

1. European Medicines Agency (2018). Reflection paper on the use of extrapolation in the development of medicines for paediatrics. [Zugriff: 18.11.2020]. URL: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/adopted-reflection-paper-use-extrapolation-development-medicines-paediatrics-revision-1\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/adopted-reflection-paper-use-extrapolation-development-medicines-paediatrics-revision-1_en.pdf).
2. National Institute for Health and Care Excellence (2012). Psoriasis: assessment and management of psoriasis. 09.2017. London (GBR). [Zugriff: 18.11.2020]. URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg153/evidence/full-guideline-188351533>.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (2020). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Dupilumab (neues Anwendungsgebiet: atopische Dermatitis, Jugendliche ab 12 bis < 18 Jahre). [Zugriff: 19.11.2020]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6363/2020-02-20\\_AM-RL-XII\\_Dupilumab\\_nAWG\\_D-483\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6363/2020-02-20_AM-RL-XII_Dupilumab_nAWG_D-483_TrG.pdf).
4. Gemeinsamer Bundesausschuss (2019). Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie und Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V - Vorgang: 2019-B-096 Ixekizumab. Stand: Juni 2019. [Zugriff: 18.11.2020]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3893/2020-08-01\\_Informationen-zVT\\_Ixekizumab\\_Ps-D-570.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3893/2020-08-01_Informationen-zVT_Ixekizumab_Ps-D-570.pdf).
5. AWMF (2018). Therapie der Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen. S2k-Leitlinie. AWMF-Register-Nr.: 013-094. [Zugriff: 18.11.2020]. URL: [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/013-094l\\_S2k\\_Therapie-Psoriasis-Kinder-Jugendliche\\_2019-03\\_01.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/013-094l_S2k_Therapie-Psoriasis-Kinder-Jugendliche_2019-03_01.pdf).

-

## 5.6 Stellungnahme der Amgen GmbH

Datum	20. November 2020
Stellungnahme zu	Ixekizumab / Taltz®
Stellungnahme von	Amgen GmbH

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>Fehlende Anerkennung des Evidenztransfers von Erwachsenen auf Kinder und Jugendliche</b></p> <p>Das IQWiG lehnt in seiner Dossierbewertung A20-65 zu Ixekizumab den vorgelegten Evidenztransfer von Erwachsenen auf Kinder und Jugendliche als nicht adäquat ab.</p> <p>Der Gesetzgeber hält im Gesetz zur Stärkung der Arzneimittelversorgung in der gesetzlichen Krankenversicherung (AMVSG) dazu an, dass die Besonderheiten bei der Durchführung von klinischen Studien bei Arzneimitteln für Kinder und Jugendliche bei der Nutzenbewertung besser zu berücksichtigen sind. Das AMNOG wird hingegen, in seiner derzeitigen Form, Zulassungen in pädiatrischen Indikationen nicht gerecht. Es fehlen eindeutige methodische Vorgaben für einen Evidenztransfer. Die Umsetzbarkeit eines Evidenztransfers bei besonderen Populationen wie Kindern und Jugendlichen ist somit nicht gegeben.</p>	<p>Unbeschadet der Frage, ob im vorliegenden Anwendungsgebiet ein Evidenztransfer in Erwägung gezogen werden kann, sind die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Auswertungen für die Übertragung des Zusatznutzens ungeeignet.</p>

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Amgen 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)
	Anmerkung:  Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung:  Vorgeschlagene Änderung:	

## 5.7 Stellungnahme der UCB Pharma GmbH

Datum	20. November 2020
Stellungnahme zu	Ixekizumab / Taltz®
Stellungnahme von	UCB Pharma GmbH

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

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 UCB Pharma GmbH vertreibt in Deutschland das Arzneimittel Cimzia® (Wirkstoff Certolizumab Pegol) auf Grundlage einer für die UCB Pharma SA erteilten Zulassung.</p> <p>Cimzia® ist zugelassen zur Behandlung der rheumatoiden Arthritis, der axialen Spondyloarthritis, der Psoriasis-Arthritis und der Plaque-Psoriasis.</p>	
Modul 3B, S. 50 ff und S. 54	<p><b>Anmerkung:</b></p> <p>Die im Modul 3B des Nutzendossiers zu Ixekizumab unter Abschnitt 3.3.5 auf S. 54 aufgeführten Summen der Jahrestherapiekosten der Wirkstoffe der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nicht korrekt.</p> <p>Die unter Abschnitt 3.3.4 auf S. 50 ff aufgeführten zusätzlich notwendige GKV-Leistungen fallen in der Erhaltungsphase nicht regelhaft, sondern ausschließlich einmalig vor Behandlungsbeginn an [1-3]. Somit dürfen Kosten für diese Leistungen bei der Berechnung der Jahrestherapiekosten in der Erhaltungsphase nicht berücksichtigt werden.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>Für einige der Wirkstoffe der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Adalimumab, Etanercept, und Ustekinumab) 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)) sowie um eine Thoraxröntgenaufnahme.</p>

Stellungnehmer:

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>Da die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in der Erhaltungsphase nicht wie fälschlicherweise angegeben 180,44 Euro (Adalimumab und Etanercept) bzw. 74,04 Euro (Ustekinumab) betragen, sondern 0,00 Euro, fallen für eine Jahrestherapie mit den Wirkstoffen der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausschließlich die Arzneimittelkosten an.</p> <p><b>Vorgeschlagene Änderung:</b></p> <p>Neben den Arzneimittelkosten pro Jahr fallen für eine Behandlung mit den Wirkstoffen der zweckmäßigen Vergleichstherapie keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an.</p>	

## Literaturverzeichnis

1. Abbvie. 2019. Fachinformation, Humira® 40 mg/0,4 ml Injektionslösung in einer Fertigspritze/Humira® 40 mg/0,4 ml Injektionslösung im Fertigpen (Stand: 11.2019).
2. PFIZER PHARMA GmbH 2019. Fachinformation. Enbrel® 25 mg/50 mg Injektionslösung im Fertigpen (Stand: 11.2019).
3. Janssen. 2020. Fachinformation, STELARA® 45 mg/90 mg Injektionslösung/STELARA® 45 mg/90 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze (Stand: 02.2020).

## 5.8 Stellungnahme des Verbands forschender Arzneimittelhersteller e.V. (vfa)

Datum	23.11.2020
Stellungnahme zu	Ixekizumab (Taltz®)
Stellungnahme von	vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>Hintergrund</b></p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 2. November 2020 eine vom IQWiG erstellte Nutzenbewertung zu Ixekizumab (Taltz®) von Lilly Deutschland GmbH aufgrund eines neuen Anwendungsgebiets veröffentlicht.</p> <p>In einem neuen Anwendungsgebiet ist Ixekizumab zugelassen zur Behandlung von mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen ab einem Alter von 6 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 25 kg, die für eine systemische Therapie in Frage kommen. Als zweckmäßige Vergleichstherapie legt der G-BA Adalimumab oder Etanercept oder Ustekinumab fest.</p> <p>Das IQWiG sieht in seiner Bewertung einen Zusatznutzen als nicht belegt an. Den vom Hersteller beanspruchten Evidenztransfer der Daten aus der Erwachsenenpopulation lehnt das IQWiG ab. Auch die Daten aus einer randomisiert-kontrollierten Studie zu pädiatrischen Patienten wurden dabei aufgrund der Kürze der randomisierten Behandlungsphase von 12 Wochen als nicht verwertbar eingestuft. Der Hersteller beansprucht hingegen unter der Vorlage einer direkt vergleichenden Zulassungsstudie sowie auf Basis des Evidenztransfers einen Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen.</p>	
<p><b>Feststellung der Zulassungsbehörde und die Ergebnisse der Nutzenbewertung für die Erwachsenenpopulation sind zu berücksichtigen</b></p>	<p>Unbeschadet der Frage, ob im vorliegenden Anwendungsgebiet ein Evidenztransfer in Erwägung gezogen werden kann, sind die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Auswertungen für die Übertragung des Zusatznutzens ungeeignet. Obwohl für die</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Festzustellen ist, dass mit Ixekizumab wiederholt ein Arzneimittel in einem pädiatrischen Anwendungsgebiet an den Bewertungskriterien der Nutzenbewertung scheitert. Das IQWiG hat bislang nahezu jeden Evidenztransfer für die pädiatrischen Patienten abgelehnt. Die Vorgehensweise des IQWiG steht damit nicht nur im Widerspruch zur Zulassungsbehörde, sondern auch zur Intention des Gesetzgebers im AM-VSG, die Besonderheiten bei der Studiendurchführung für Kinderarzneimittel in der Nutzenbewertung besser zu berücksichtigen. Diese Besonderheiten finden in der Bewertung des IQWiG weiterhin keinerlei Beachtung.</p> <p>Der G-BA sollte in seiner Entscheidung die Bewertung des IQWiG kritisch hinterfragen und die Vorgabe des Gesetzgebers zur Berücksichtigung der Besonderheiten bei der Studiendurchführung von Kinderarzneimitteln berücksichtigen. Insb. ist dabei zu berücksichtigen, dass in der ersten Nutzenbewertung zu Ixekizumab für die Erwachsenenpopulation der G-BA einen Hinweis für beträchtlichen bzw. geringen Zusatznutzen festgestellt hat. Diese Ergebnisse werden vom IQWiG in seiner Bewertung nicht berücksichtigt. Nach Auffassung des vfa ist das Vorgehen des IQWiG insgesamt nicht sachgerecht. Die Ergebnisse der Nutzenbewertung für die Erwachsenenpopulation unter Anwendung des Evidenztransfers sind zu berücksichtigen.</p>	<p>Gegenüberstellung der Studien IXORA-S und IXORA-PEDS Daten für Auswertungszeitpunkte zu Woche 48 bzw. 52 vorliegen, bereitet der pharmazeutische Unternehmer ausschließlich 24-Wochen Daten im Dossier auf. Weiterhin werden nur Ergebnisse für einen Teil der in den Studien erhobenen patientenrelevanten Endpunkte vorgelegt.</p> <p>Auch das Vorgehen bei der Aufarbeitung der Ergebnisse und der Übertragung des Zusatznutzens ist inkonsequent und inhaltlich nicht sachgerecht. Auf die vom pharmazeutischen Unternehmer zur Übertragung der Evidenz gebildeten Teilpopulationen der Studien IXORA-S und IXORA-PEDS wird sich letztlich beim Transfer des Zusatznutzens nicht bezogen, hingegen wird der Zusatznutzen der Gesamtpopulation der Erwachsenen auf alle vom Anwendungsgebiet umfassten Kinder und Jugendlichen übertragen. Dies ist nicht sachgerecht, da durch die Bildung der Teilpopulationen die von der Zulassung umfasste Population der Kinder und Jugendlichen sehr stark eingeschränkt wurde.</p> <p>Es fehlt jegliche Auseinandersetzung mit der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie im Anwendungsgebiet für Kinder und Jugendliche. Der pharmazeutische Unternehmer führt im Rahmen weiterer Untersuchungen keine Informationsbeschaffung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie im Anwendungsgebiet der vorliegenden Fragestellung durch.</p> <p>Darüber hinaus ist die Vergleichbarkeit der Krankheitsverläufe der Erwachsenen gegenüber Kindern und Jugendlichen mit Unsicherheiten behaftet, da keine Nachweise vorgelegt wurden, welche eine Vergleichbarkeit nahelegen.</p>
<p><b>Kriterien der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht nachvollziehbar</b></p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Es ist grundsätzlich kritisch anzumerken, dass die vom G-BA veröffentlichten „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichs-therapie“ zwar nachvollziehbare und damit begrüßenswerte In-formationen zur Recherchestrategie sowie zu Ergebnissen dieser Recherche bieten, jedoch die eigentliche Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht dargelegt werden. Dabei geht es insbesondere um die Interpretation 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.“ Um die Entscheidung des G-BA zur Festlegung bzw. zur Änderung der zVT nachvollziehen zu können, sind hierzu tragende Gründe für die Festlegung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie notwendig. Diese sollten regelhaft vom G-BA zusammen mit den „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zur Verfügung gestellt werden.</p>	

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

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)
	Anmerkung:  Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung:  Vorgeschlagene Änderung:	

## Literatur:

-

### 5.9 Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), Fachausschuss der Bundesärztekammer

Datum	23. November 2020
Stellungnahme zu	Ixekizumab (Plaque Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen), Nr. 991, A20-65, Version 1.0, Stand: 29.10.2020
Stellungnahme von	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), Fachausschuss der Bundesärztekammer ( <a href="http://www.akdae.de">www.akdae.de</a> )

## 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 europäischstämmigen Bevölkerung eine häufige Hauterkrankung.</p> <p>Dem Krankheitsverlauf und den Leitlinien entsprechend erfolgt die Behandlung einer Plaque-Psoriasis auch im Kindes- und Jugendalter primär mit topischen Wirkstoffen.</p> <p>Die systemische Therapie bleibt schweren, therapieresistenten Formen der Psoriasis vorbehalten (z. B. chronisch aktive, großflächige Psoriasis, psoriatische Erythrodermie). Für die Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis sind die Wirkstoffe Adalimumab, Etanercept und Ustekinumab zugelassen.</p> <p>Mit dem Interleukin-Antagonisten Ixekizumab wurde ein weiteres biologisch hergestelltes Arzneimittel für Kinder und Jugendliche zugelassen und in den Markt eingeführt (1).</p>	

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)				
IQWiG Dossier- bewertung S. 3	<p><b><u>Zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)</u></b></p> <p>Der G-BA legt als ZVT den Einsatz von Adalimumab oder Etanercept oder Ustekinumab fest. Aus den dargestellten Therapieoptionen hat der pharmazeutische Unternehmer (pU) Ustekinumab ausgewählt.</p> <p>Tabelle 1: Fragestellung der Nutzenbewertung von Ixekizumab</p> <table border="1" data-bbox="331 751 1180 1098"> <thead> <tr> <th data-bbox="331 751 846 826">Indikation</th> <th data-bbox="846 751 1180 826">Zweckmäßige Vergleichstherapie<sup>a</sup></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="331 826 846 981">Kinder und Jugendliche mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis ab einem Alter von 6 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 25 kg, die für eine systemische Therapie infrage kommen</td> <td data-bbox="846 826 1180 981">Adalimumab oder Etanercept oder <b>Ustekinumab</b></td> </tr> </tbody> </table> <p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT). In den Fällen, in denen der pharmazeutische Unternehmer (pU) aufgrund der Festlegung der ZVT durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert.</p> <p>Die getroffene Auswahl der ZVT entspricht dem Kriterium Zulassung im Kindes- und Jugendalter und den aktuellen Empfehlungen der S2k-Leitlinie „Therapie der Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen“ aus dem Jahr 2018 zur systemischen First-Line-Therapie.</p> <p><b>Bewertung der AkdÄ</b></p> <p>Die AkdÄ stimmt der Festlegung der ZVT durch den G-BA zu.</p>	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>	Kinder und Jugendliche mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis ab einem Alter von 6 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 25 kg, die für eine systemische Therapie infrage kommen	Adalimumab oder Etanercept oder <b>Ustekinumab</b>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.
Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>					
Kinder und Jugendliche mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis ab einem Alter von 6 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 25 kg, die für eine systemische Therapie infrage kommen	Adalimumab oder Etanercept oder <b>Ustekinumab</b>					

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. 4; S. 11–12	<p><b><u>Informationsbeschaffung und Studienpool</u></b></p> <p>Zur Bewertung des Zusatznutzens wurde vom pU die Studie IXORA-PEDS vorgelegt, die Kinder und Jugendliche (6–17 Jahre) untersuchte, die an mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis erkrankt waren und bei denen eine Phototherapie oder eine systemische Behandlung indiziert war bzw. bei denen die topische Therapie versagte.</p> <p><b>Design</b></p> <p>Randomisierte gegen Placebo kontrollierte doppelblinde Zulassungsstudie von Ixekizumab mit einem unverblindeten Referenzarm (Etanercept) bei 6- bis 17-jährigen Patienten:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis seit mindestens sechs Monaten vor Studienbeginn</li> <li>• geeignet für Fototherapie, systemische Behandlung oder mit Therapieversagen gegenüber topischer Therapie</li> </ul> <p><b>Population</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Kinder und Jugendliche mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Ixekizumab (n = 115)</li> <li>○ Placebo (n = 56)</li> </ul> </li> <li>• Kinder und Jugendliche mit schwerer Plaque-Psoriasis: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Ixekizumab (n = 38)</li> <li>○ Placebo (n = 19)</li> </ul> </li> <li>• Etanercept (unverblindeter Referenzarm, n = 30)</li> </ul>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

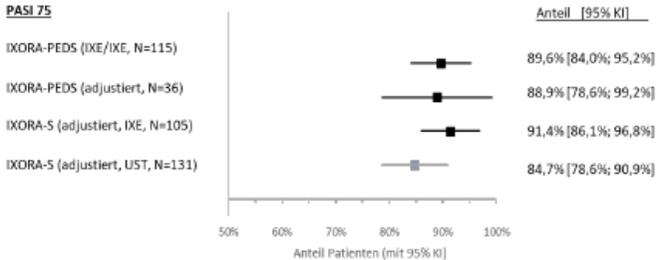
Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Von den randomisierten Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis beendeten 113 (98 %) bzw. 53 (95 %) die 12-wöchige doppelblinde Behandlungsperiode (2).</p> <p><b>Studiendauer</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Screening: bis zu 30 Tage</li> <li>• Behandlung: doppelblinde randomisierte Behandlungsphase: bis Woche 12, unverblindete, einarmige Erhaltungsphase: Woche 13 bis Woche 60</li> <li>• Extensionsphase: Woche 61 bis Woche 108</li> <li>• Nachbeobachtung: 24 Wochen nach letzter Visite</li> </ul> <p><b>Vor- und Begleitbehandlung</b></p> <p>Verbotene Vorbehandlung:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Etanercept</li> <li>• jedwede Therapie, die auf die Reduktion von Interleukin-17 abzielt</li> <li>• Adalimumab und Infliximab (bis zu 60 Tage vor dem Screening), Anakinra (bis zu sieben Tage vor dem Screening) oder andere bDMARDs (bis zu fünf Halbwertszeiten vor dem Screening)</li> <li>• andere systemische Psoriasis-Behandlungen (einschließlich Fototherapie) innerhalb der letzten vier Wochen vor dem Screening</li> <li>• UV-A- oder UV-B-Licht-Therapien und topische Behandlungen (ausgenommen für Gesicht, Kopfhaut und</li> </ul>	

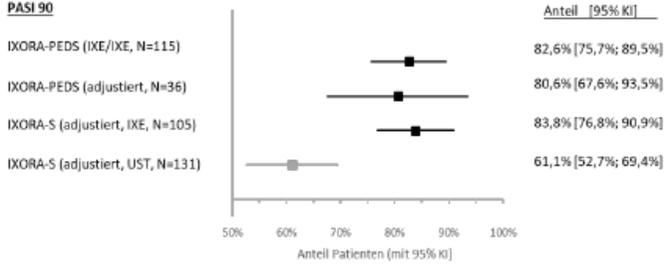
Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Genitalbereich während des Screenings) innerhalb der letzten vier Wochen vor dem Screening</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Lebendvakzine (innerhalb von 12 Wochen vor Studienbeginn)</li> </ul> <p>Erlaubte Begleitbehandlung:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• wirkstofffreie topische Behandlungen, Bäder, Shampoos</li> </ul> <p>Verbotene Begleitbehandlung:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• topische Behandlungen mit folgenden Wirkstoffen: Harnstoff, &gt; 3 % Salizylsäure, <math>\alpha</math>-<math>\beta</math>-Hydroxylsäure, Kortikosteroide, Vitamin-D3-Analoga</li> <li>• Shampoos mit folgenden Wirkstoffen: &gt; 3 % Salizylsäure, Kortikosteroide, Teer, Vitamin-D3-Analoga</li> <li>• andere systemische Psoriasis-Behandlungen (einschließlich Fototherapie)</li> <li>• Lebendvakzine (bis 12 Wochen nach Ende der Studienbehandlung)</li> </ul> <p><b>Dosierung</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Körpergewicht 25–50 kg: initial 80 mg s.c., dann 40 mg s.c. alle 4 Wochen.</li> <li>• Körpergewicht &gt; 50 kg: initial 160 mg s.c., dann 80 mg s.c. alle 4 Wochen</li> </ul> <p><b>Endpunkte</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• primär: PASI 75 zu Woche 12, sPGA (0/1) zu Woche 12</li> </ul>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

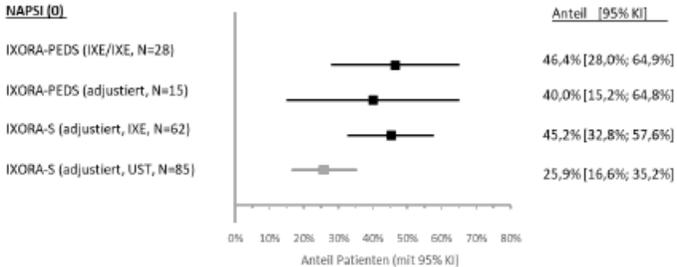
Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)										
	<ul style="list-style-type: none"> <li>sekundär: Remission (PASI 100), Symptomatik, gesundheitsbezogene Lebensqualität, unerwünschte Ereignisse (UE) (2;3)</li> </ul>											
<p>Dossier pU Modul 4B, S.181-182, Abb. 4-6, 4-7, 4-8</p>	<p><b><u>Endpunkte Nutzen</u></b></p> <p>Nachfolgend werden die Ergebnisse der Auswertungen zum Nutzen für die adjustierten Populationen der Studien IXORA-PEDS und IXORA-S als Forest Plots einander gegenübergestellt.</p> <p><b>Psoriasis Area Severity Index (PASI) 75</b></p>  <table border="1"> <thead> <tr> <th>Study</th> <th>Anteil [95% KI]</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>IXORA-PEDS (IXE/IXE, N=115)</td> <td>89,6% [84,0%; 95,2%]</td> </tr> <tr> <td>IXORA-PEDS (adjustiert, N=36)</td> <td>88,9% [78,6%; 99,2%]</td> </tr> <tr> <td>IXORA-S (adjustiert, IXE, N=105)</td> <td>91,4% [86,1%; 96,8%]</td> </tr> <tr> <td>IXORA-S (adjustiert, UST, N=131)</td> <td>84,7% [78,6%; 90,9%]</td> </tr> </tbody> </table> <p><b>Abbildung 4-6: Forest Plot der Ergebnisse des Endpunktes Anteil der Patienten mit einer PASI-Reduktion <math>\geq</math> 75% in Woche 24 für den Evidenztransfer</b> Abkürzungen: IXE: Ixekizumab; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; UST: Ustekinumab.</p> <p><b>Psoriasis Area Severity Index (PASI) 90</b></p>	Study	Anteil [95% KI]	IXORA-PEDS (IXE/IXE, N=115)	89,6% [84,0%; 95,2%]	IXORA-PEDS (adjustiert, N=36)	88,9% [78,6%; 99,2%]	IXORA-S (adjustiert, IXE, N=105)	91,4% [86,1%; 96,8%]	IXORA-S (adjustiert, UST, N=131)	84,7% [78,6%; 90,9%]	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>
Study	Anteil [95% KI]											
IXORA-PEDS (IXE/IXE, N=115)	89,6% [84,0%; 95,2%]											
IXORA-PEDS (adjustiert, N=36)	88,9% [78,6%; 99,2%]											
IXORA-S (adjustiert, IXE, N=105)	91,4% [86,1%; 96,8%]											
IXORA-S (adjustiert, UST, N=131)	84,7% [78,6%; 90,9%]											

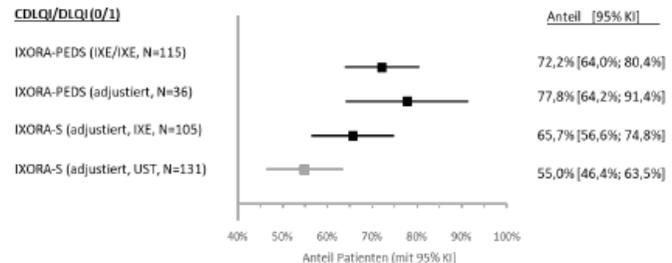
Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)										
	<p><b>PASI 90</b></p>  <table border="1" data-bbox="403 446 1075 710"> <thead> <tr> <th>Group</th> <th>Anteil [95% KI]</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>IXORA-PEDS (IXE/IXE, N=115)</td> <td>82,6% [75,7%; 89,5%]</td> </tr> <tr> <td>IXORA-PEDS (adjustiert, N=36)</td> <td>80,6% [67,6%; 93,5%]</td> </tr> <tr> <td>IXORA-S (adjustiert, IXE, N=105)</td> <td>83,8% [76,8%; 90,9%]</td> </tr> <tr> <td>IXORA-S (adjustiert, UST, N=131)</td> <td>61,1% [52,7%; 69,4%]</td> </tr> </tbody> </table> <p>Anteil Patienten (mit 95% KI)</p> <p><b>Abbildung 4-7: Forest Plot der Ergebnisse des Endpunktes Anteil der Patienten mit einer PASI-Reduktion <math>\geq</math> 90% in Woche 24 für den Evidenztransfer</b>          Abkürzungen: IXE: Irekizumab; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; UST: Ustekinumab.</p> <p><b>Psoriasis Area Severity Index (PASI) 100</b></p>	Group	Anteil [95% KI]	IXORA-PEDS (IXE/IXE, N=115)	82,6% [75,7%; 89,5%]	IXORA-PEDS (adjustiert, N=36)	80,6% [67,6%; 93,5%]	IXORA-S (adjustiert, IXE, N=105)	83,8% [76,8%; 90,9%]	IXORA-S (adjustiert, UST, N=131)	61,1% [52,7%; 69,4%]	
Group	Anteil [95% KI]											
IXORA-PEDS (IXE/IXE, N=115)	82,6% [75,7%; 89,5%]											
IXORA-PEDS (adjustiert, N=36)	80,6% [67,6%; 93,5%]											
IXORA-S (adjustiert, IXE, N=105)	83,8% [76,8%; 90,9%]											
IXORA-S (adjustiert, UST, N=131)	61,1% [52,7%; 69,4%]											

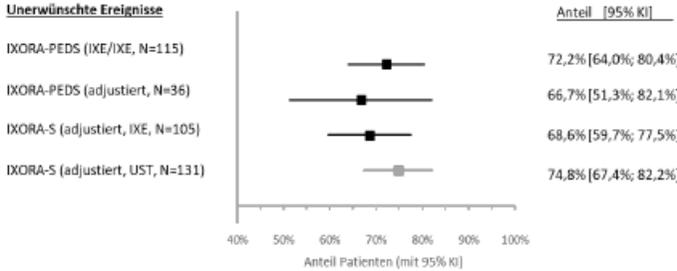
Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)															
<p>Dossier pU Modul 4B S. 186, Abb. 4-9</p>	<div data-bbox="403 430 1097 710"> <p><b>PASI 100</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Gruppe</th> <th>Anteil</th> <th>95% KI</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>IXORA-PEDS (IXE/IXE, N=115)</td> <td>51,3%</td> <td>[42,2%; 60,4%]</td> </tr> <tr> <td>IXORA-PEDS (adjustiert, N=36)</td> <td>38,9%</td> <td>[23,0%; 54,8%]</td> </tr> <tr> <td>IXORA-S (adjustiert, IXE, N=105)</td> <td>53,3%</td> <td>[43,8%; 62,9%]</td> </tr> <tr> <td>IXORA-S (adjustiert, UST, N=131)</td> <td>25,2%</td> <td>[17,8%; 32,6%]</td> </tr> </tbody> </table> <p>Anteil [95% KI]</p> <p>Anteil Patienten (mit 95% KI)</p> </div> <p><b>Abbildung 4-8: Forest Plot der Ergebnisse des Endpunktes Anteil der Patienten mit einer PASI-Reduktion von 100% in Woche 24 für den Evidenztransfer</b>          Abkürzungen: IXE: Ixekizumab; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; UST: Ustekinumab.</p> <p>In Woche 24 zeigen die Ergebnisse der adjustierten Ixekizumab-Populationen der Studien IXORA-PEDS und IXORA-S gleichgerichtete Effekte für die PASI-Reduktion um <math>\geq 75\%</math>, <math>\geq 90\%</math> und <math>100\%</math>. Die Ergebnisse zur PASI-Reduktion bei Kindern und Jugendlichen mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis liegen in einer ähnlichen Größenordnung wie bei Erwachsenen.</p>	Gruppe	Anteil	95% KI	IXORA-PEDS (IXE/IXE, N=115)	51,3%	[42,2%; 60,4%]	IXORA-PEDS (adjustiert, N=36)	38,9%	[23,0%; 54,8%]	IXORA-S (adjustiert, IXE, N=105)	53,3%	[43,8%; 62,9%]	IXORA-S (adjustiert, UST, N=131)	25,2%	[17,8%; 32,6%]	
Gruppe	Anteil	95% KI															
IXORA-PEDS (IXE/IXE, N=115)	51,3%	[42,2%; 60,4%]															
IXORA-PEDS (adjustiert, N=36)	38,9%	[23,0%; 54,8%]															
IXORA-S (adjustiert, IXE, N=105)	53,3%	[43,8%; 62,9%]															
IXORA-S (adjustiert, UST, N=131)	25,2%	[17,8%; 32,6%]															

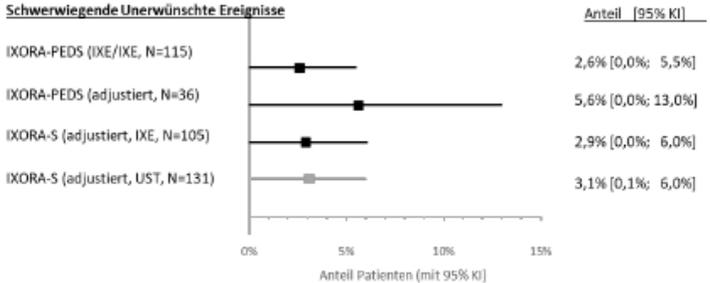
Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Dossier pU Modul 4B S. 190, Abb. 4-10</p>	<p><b>NAPSI Scores von 0</b></p>  <p><b>Abbildung 4-9: Forest Plot der Ergebnisse des Endpunktes Anteil der Patienten mit Erreichen eines NAPSI Scores von 0 in Woche 24 für den Evidenztransfer</b> Abkürzungen: IXE: Ixekizumab; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; NAPSI: Nail Psoriasis Severity Index; UST: Ustekinumab.</p> <p>In Woche 24 zeigen die Ergebnisse der adjustierten Ixekizumab-Populationen der Studien IXORA-PEDS und IXORA-S gleichgerichtete Effekte für das Erreichen eines NAPSI Scores von 0. Die Ergebnisse zum NAPSI Score bei Kindern und Jugendlichen mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis liegen in einer ähnlichen Größenordnung wie bei Erwachsenen.</p>	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)										
<p>Dossier pU Modul 4B S. 197, 199, 200 Abb. 4-11, 4-15, 4-16</p>	<p><b>Erreichen eines (C)DLQI Scores von 0 oder 1</b></p>  <table border="1" data-bbox="392 558 1064 821"> <thead> <tr> <th>Studie (N)</th> <th>Anteil [95% KI]</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>IXORA-PEDS (IXE/IXE, N=115)</td> <td>72,2% [64,0%; 80,4%]</td> </tr> <tr> <td>IXORA-PEDS (adjustiert, N=36)</td> <td>77,8% [64,2%; 91,4%]</td> </tr> <tr> <td>IXORA-S (adjustiert, IXE, N=105)</td> <td>65,7% [56,6%; 74,8%]</td> </tr> <tr> <td>IXORA-S (adjustiert, UST, N=131)</td> <td>55,0% [46,4%; 63,5%]</td> </tr> </tbody> </table> <p>Abbildung 4-10: Forest Plot der Ergebnisse des Endpunktes Anteil der Patienten mit nicht oder kaum beeinträchtigter krankheitsspezifischer gesundheitsbezogener Lebensqualität ((C)DLQI Score von 0 oder 1) in Woche 24 für den Evidenztransfer Abkürzungen: (C)DLQI: (Children's) Dermatology Life Quality Index; IXE: Ixekizumab; KI: Konfidenzintervall N: Anzahl der Patienten in der Analyse; UST: Ustekinumab.</p> <p>In Woche 24 zeigen die Ergebnisse der adjustierten Ixekizumab-Populationen der Studien IXORA-PEDS und IXORA-S gleichgerichtete Effekte für das Erreichen eines (C)DLQI Scores von 0 oder 1. Die Ergebnisse zum (C)DLQI Score bei Kindern und Jugendlichen mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis liegen in einer ähnlichen Größenordnung wie bei Erwachsenen.</p> <p><b>Endpunkte Schaden</b></p> <p>Nachfolgend werden die Ergebnisse der Sicherheitsauswertungen für die adjustierten Populationen der</p>	Studie (N)	Anteil [95% KI]	IXORA-PEDS (IXE/IXE, N=115)	72,2% [64,0%; 80,4%]	IXORA-PEDS (adjustiert, N=36)	77,8% [64,2%; 91,4%]	IXORA-S (adjustiert, IXE, N=105)	65,7% [56,6%; 74,8%]	IXORA-S (adjustiert, UST, N=131)	55,0% [46,4%; 63,5%]	
Studie (N)	Anteil [95% KI]											
IXORA-PEDS (IXE/IXE, N=115)	72,2% [64,0%; 80,4%]											
IXORA-PEDS (adjustiert, N=36)	77,8% [64,2%; 91,4%]											
IXORA-S (adjustiert, IXE, N=105)	65,7% [56,6%; 74,8%]											
IXORA-S (adjustiert, UST, N=131)	55,0% [46,4%; 63,5%]											

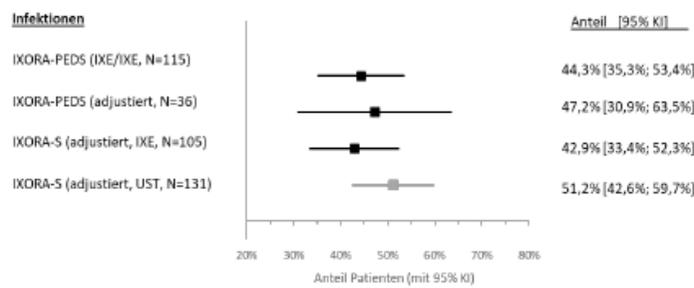
Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)										
	<p>Studien IXORA-PEDS und IXORA-S einander als Forest Plots gegenübergestellt.</p> <p><b>Unerwünschte Ereignisse (UE)</b></p>  <table border="1" data-bbox="398 734 1075 1005"> <thead> <tr> <th>Unerwünschte Ereignisse</th> <th>Anteil [95% KI]</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>IXORA-PEDS (IXE/IXE, N=115)</td> <td>72,2% [64,0%; 80,4%]</td> </tr> <tr> <td>IXORA-PEDS (adjustiert, N=36)</td> <td>66,7% [51,3%; 82,1%]</td> </tr> <tr> <td>IXORA-S (adjustiert, IXE, N=105)</td> <td>68,6% [59,7%; 77,5%]</td> </tr> <tr> <td>IXORA-S (adjustiert, UST, N=131)</td> <td>74,8% [67,4%; 82,2%]</td> </tr> </tbody> </table> <p>Abbildung 4-11: Forest Plot der Ergebnisse des Endpunktes Anteil der Patienten mit UE bis Woche 24 für den Evidenztransfer Abkürzungen: IXE: Ixekizumab; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; UST: Ustekinumab.</p> <p><b>Schwerwiegende UE</b></p>	Unerwünschte Ereignisse	Anteil [95% KI]	IXORA-PEDS (IXE/IXE, N=115)	72,2% [64,0%; 80,4%]	IXORA-PEDS (adjustiert, N=36)	66,7% [51,3%; 82,1%]	IXORA-S (adjustiert, IXE, N=105)	68,6% [59,7%; 77,5%]	IXORA-S (adjustiert, UST, N=131)	74,8% [67,4%; 82,2%]	
Unerwünschte Ereignisse	Anteil [95% KI]											
IXORA-PEDS (IXE/IXE, N=115)	72,2% [64,0%; 80,4%]											
IXORA-PEDS (adjustiert, N=36)	66,7% [51,3%; 82,1%]											
IXORA-S (adjustiert, IXE, N=105)	68,6% [59,7%; 77,5%]											
IXORA-S (adjustiert, UST, N=131)	74,8% [67,4%; 82,2%]											

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. 199, 202</p>	<p><b>Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse</b></p>  <table border="1" data-bbox="398 427 1108 710"> <thead> <tr> <th>Gruppe</th> <th>Anteil [95% KI]</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>IXORA-PEDS (IXE/IXE, N=115)</td> <td>2,6% [0,0%; 5,5%]</td> </tr> <tr> <td>IXORA-PEDS (adjustiert, N=36)</td> <td>5,6% [0,0%; 13,0%]</td> </tr> <tr> <td>IXORA-S (adjustiert, IXE, N=105)</td> <td>2,9% [0,0%; 6,0%]</td> </tr> <tr> <td>IXORA-S (adjustiert, UST, N=131)</td> <td>3,1% [0,1%; 6,0%]</td> </tr> </tbody> </table> <p>Abbildung 4-15: Forest Plot der Ergebnisse des Endpunktes Anteil der Patienten mit SUE bis Woche 24 für den Evidenztransfer Abkürzungen: IXE: Ixekizumab; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; UST: Ustekinumab.</p> <p><b>UE von besonderem Interesse</b></p>	Gruppe	Anteil [95% KI]	IXORA-PEDS (IXE/IXE, N=115)	2,6% [0,0%; 5,5%]	IXORA-PEDS (adjustiert, N=36)	5,6% [0,0%; 13,0%]	IXORA-S (adjustiert, IXE, N=105)	2,9% [0,0%; 6,0%]	IXORA-S (adjustiert, UST, N=131)	3,1% [0,1%; 6,0%]	
Gruppe	Anteil [95% KI]											
IXORA-PEDS (IXE/IXE, N=115)	2,6% [0,0%; 5,5%]											
IXORA-PEDS (adjustiert, N=36)	5,6% [0,0%; 13,0%]											
IXORA-S (adjustiert, IXE, N=105)	2,9% [0,0%; 6,0%]											
IXORA-S (adjustiert, UST, N=131)	3,1% [0,1%; 6,0%]											

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b>Infektionen</b></p>  <p><b>Abbildung 4-16: Forest Plot der Ergebnisse des Anteils der Patienten mit Infektionen bis Woche 24 für den Evidenztransfer</b> Abkürzungen: IXE: Ixekizumab; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; UST: Ustekinumab.</p> <p>Zu Woche 24 zeigten die Ergebnisse der Sicherheitsauswertungen der adjustierten Ixekizumab-Populationen der Studien IXORA-PEDS und IXORA-S gleichgerichtete Effekte.</p> <p>In der Studie IXORA-PEDS wurden keine Therapieabbrüche aufgrund von UE bei der adjustierten IXORA-PEDS Population beobachtet. In der Studie IXORA-S wiesen insgesamt drei Patienten aus der adjustierten IXORA-S Population einen Therapieabbruch aufgrund von UE auf.</p>	
IQWiG Dossier- bewertung S. 8–13	<p><b><u>Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens</u></b></p> <p><b>Bewertung des IQWiG</b></p>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Für die Ableitung des Zusatznutzens von Ixekizumab bei Kindern und Jugendlichen überträgt der pU den Zusatznutzen von Ixekizumab im Anwendungsgebiet von Erwachsenen mit Plaque-Psoriasis. Hierzu zieht er die Ergebnisse der Studie IXORA-S (4) heran. Den Ergebnissen zu Erwachsenen stellt der pU Daten zu Ixekizumab für Kinder und Jugendliche aus der Studie IXORA-PEDS gegenüber (2;5-7).</p> <p>Das Vorgehen des pU, aufgrund fehlender direkt vergleichender Studien mit einer Dauer von mindestens 24 Wochen bei Kindern und Jugendlichen, Studienergebnisse von Erwachsenen zu übertragen, ist nachvollziehbar. Allerdings ist nicht nachvollziehbar, dass im vorliegenden Anwendungsgebiet solche ausreichend langen Direktvergleiche für Ixekizumab gegenüber der ZVT nicht vorliegen. Denn solche Direktvergleiche wurden im vorliegenden Anwendungsgebiet durchgeführt. Beispielsweise liegt für den Wirkstoff Secukinumab, der erst kürzlich, in der Population der vorliegenden Fragestellung, zugelassen wurde, eine Studie mit einem für eine Nutzenbewertung ausreichend langen direkten Vergleich vor (8).</p> <p>Das Vorgehen des pU zur Übertragung des Zusatznutzens bei Erwachsenen auf Kinder und Jugendliche ist aus mehreren Gründen nicht sachgerecht. Ein Zusatznutzen von Ixekizumab gegenüber der ZVT bei Kindern und Jugendlichen im vorliegenden Anwendungsgebiet lässt sich daraus nicht ableiten. Dies wird vom IQWiG wie nachfolgend begründet:</p> <p>In der Studie gab es eine Randomisierung in drei Arme für den Vergleich von Ixekizumab mit Etanercept oder Placebo und eine</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Randomisierung in zwei Arme für den Vergleich von Ixekizumab mit Placebo. Da Etanercept nur in einigen Ländern für Kinder und Jugendliche mit schwerer Plaque-Psoriasis zugelassen ist, wurden in diesen Ländern nur Kinder und Jugendliche mit schwerer Plaque-Psoriasis für den Vergleich von Ixekizumab mit Etanercept oder Placebo randomisiert. Kinder und Jugendliche mit mittelschwerer Plaque-Psoriasis sowie Kinder und Jugendliche mit schwerer Plaque-Psoriasis in Ländern ohne eine entsprechende Zulassung von Etanercept wurden auf den Vergleich von Ixekizumab mit Placebo randomisiert. Nach 12 Wochen wurden alle Kinder und Jugendlichen auf eine unverblindete Behandlung mit Ixekizumab bis Woche 60 umgestellt. Somit liegen aus der Studie IXORA-PEDS Ergebnisse zum direkten Vergleich von Ixekizumab mit Etanercept nur für 12 Wochen vor. Diese Ergebnisse zieht der pU aufgrund der für die Nutzenbewertung zu kurzen Studiendauer des direkten Vergleichs für die Ableitung des Zusatznutzens nicht heran. Das ist sachgerecht.</p> <p>Ergebnisse aus dem Studienarm der Studie IXORA-PEDS sind für die Auswertungszeitpunkte Woche 24 und Woche 48 verfügbar. Der pU betrachtet bei seinem Vorgehen ausschließlich Daten zu Ixekizumab zu Woche 24. Zur Woche 48 stellt er ausschließlich Ergebnisse zu Nebenwirkungen dar, obwohl auch Ergebnisse zu Nutzenendpunkten erhoben wurden. Er begründet nicht, warum er den verfügbaren späteren Auswertungszeitpunkt Woche 48 in seinem Vorgehen nicht für alle relevanten Endpunkte berücksichtigt.</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Ziel des pU ist eine Übertragung des Zusatznutzens von Ixekizumab gegenüber Ustekinumab von der erwachsenen Population in der IXORA-S Studie auf die pädiatrische Population in der IXORA-PEDS Studie.</p> <p>Der pU berücksichtigt aber die vom G-BA festgelegten ZVT im Anwendungsgebiet für Kinder und Jugendliche nicht. Er führt für die weiteren Untersuchungen keine Informationsbeschaffung zur ZVT im Anwendungsgebiet der vorliegenden Fragestellung durch. Dies führt zu einer potenziellen inhaltlichen Unvollständigkeit. Beispielsweise identifiziert der pU zwei Studien zu Ustekinumab nicht (CADMUS (9;10), CADMUS Jr (11;12)). Darüber hinaus ist das Vorgehen des pU bei der Auswahl der Option der ZVT inkonsistent. Er wählt zunächst Ustekinumab aus den Optionen der ZVT aus. Bei der Formulierung seiner Fragestellung und der Festlegung der Einschlusskriterien beschränkt sich der pU dann nicht mehr auf Ustekinumab, sondern benennt alle drei Optionen der ZVT (Adalimumab, Etanercept oder Ustekinumab).</p> <p>Zudem sind die vom pU vorgelegten Auswertungen für die Übertragung des Zusatznutzens nicht vollständig.</p> <p>Ergebnisse für die Teilpopulationen legt der pU nur für einen Teil der in den Studien erhobenen patientenrelevanten Endpunkte vor sowie Auswertungen zu Endpunkten der Kategorie Nebenwirkungen. Ergebnisse zu weiteren in den Studien erhobenen patientenrelevanten Endpunkten, insbesondere zur Symptomatik wie zum Beispiel zu Juckreiz und Hautschmerz, fehlen.</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Der pU bereitet für die Gegenüberstellung der Daten aus den Studien IXORA-PEDS und IXORA-S nur Daten zum Auswertungszeitpunkt Woche 24 auf. Dies ist nicht angemessen, da für beide Studien auch spätere Auswertungszeitpunkte (Woche 48 bzw. Woche 52) vorliegen.</p> <p>Das Vorgehen des pU bei der Aufarbeitung der Ergebnisse und der Übertragung des Zusatznutzens von Ixekizumab ist inkonsequent und inhaltlich nicht sachgerecht. Der pU kommt zwar zu dem Schluss, dass durch die Bildung der Teilpopulationen der Studien IXORA-S und IXORA-PEDS vergleichbare Populationen vorlägen, die eine Übertragung von Ergebnissen erlaubten, allerdings bezieht sich der pU letztendlich in der Übertragung des Zusatznutzens von Ixekizumab nicht auf diese aus seiner Sicht vergleichbaren Teilpopulationen:</p> <p>Der pU überträgt den Zusatznutzen nicht auf Basis der Ergebnisse in der von ihm gebildeten Teilpopulation der Erwachsenen aus der Studie IXORA-S, sondern gemäß Beschluss des G-BA im Bewertungsverfahren für Erwachsene und damit auf Basis der Ergebnisse der Gesamtpopulation der Erwachsenen.</p> <p>Der pU überträgt den Zusatznutzen nicht auf die von ihm eingegrenzte Population der Kinder und Jugendlichen, sondern auf alle vom Anwendungsgebiet umfassten Kinder und Jugendlichen. Dies ist nicht sachgerecht, weil durch die Bildung der Teilpopulation die von der Zulassung von Ixekizumab umfasste Population der Kinder und Jugendlichen sehr stark eingeschränkt wurde. So sind von der eingeschränkten Population beispielsweise nur Jugendliche, die mit mindestens</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>einer systemischen Therapie vorbehandelt waren, ab einem Alter von 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von &gt; 50 kg umfasst. Die von der Zulassung umfasste und für die vorliegende Fragstellung relevante Population umfasst aber auch nicht mit einer systemischen Therapie vorbehandelte Kinder und Jugendliche, sowie Kinder und Jugendliche unter 12 Jahren und/oder unter 50 kg.</p> <p>Im Zusammenhang der Übertragung des Zusatznutzens argumentiert der pU zwar, dass eine Übertragung auch auf Kinder im Alter von 6–11 Jahren möglich sei, da in den Studien IXORA-PEDS und IXORA-S jeweils keine bedeutsame Effektmodifikation für das Merkmal Alter beobachtet wurde. Diese Argumentation des pU ist nicht sachgerecht:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Die vom pU vorgelegten Analysen zu Subgruppenmerkmalen für die Studie IXORA-PEDS beziehen sich auf den randomisierten Vergleich von Ixekizumab mit Etanercept zu Woche 12 und damit auf einen Vergleich mit deutlich zu kurzer Behandlungsdauer, weswegen der pU diese Studie auch nicht in seine Nutzenbewertung einschließt. Zudem unterscheidet sich der Zulassungsstatus der Optionen der ZVT Etanercept und Ustekinumab voneinander. Ustekinumab ist zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis zugelassen (13), während Etanercept nur zur Behandlung der schweren Plaque-Psoriasis zugelassen ist (14). Daher wurden für den Vergleich von Ixekizumab mit Etanercept nur Kinder und Jugendliche mit schwerer Plaque-Psoriasis untersucht. Rückschlüsse auf eine fehlende Effektmodifikation durch das Merkmal Alter für</li> </ul>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>den Vergleich von Ixekizumab mit Ustekinumab sowie für alle vom Anwendungsgebiet von Ixekizumab umfassten Kinder und Jugendlichen sind auf Basis der Analysen zum Vergleich mit Etanercept daher nicht per se möglich.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• In der Studie IXORA-S zu Erwachsenen wurde ausschließlich für die Altersgruppen &lt; 65 Jahre und ≥ 65 Jahre untersucht, ob eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter vorliegt. Aufgrund des hohen Trennwerts wird nicht davon ausgegangen, dass auf Basis dieser Analysen Aussagen zur Übertragbarkeit des Zusatznutzens auf Kinder und Jugendliche möglich sind.</li> </ul> <p>Ergänzend stellt der pU Ergebnisse aus der Studie IXORA-PEDS zum Vergleich von Ixekizumab mit Etanercept zu Woche 12 dar, die aus seiner Sicht die Übertragung des Zusatznutzens von Ixekizumab stützen. Die Behandlungsdauer für den Vergleich ist mit 12 Wochen deutlich kürzer als die für die Nutzenbewertung relevante Mindestdauer von 24 Wochen im vorliegenden Anwendungsgebiet. Aus diesem Grund zieht der pU die Ergebnisse zu Woche 12 für seine Bewertung nicht heran, sondern stellt sie ergänzend dar.</p> <p>Dass der pU die Ergebnisse zu Woche 12 aufgrund der für die Nutzenbewertung zu kurzen Behandlungsdauer nicht heranzieht, ist sachgerecht.</p> <p><b>Bewertung der AkdÄ</b></p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Nach Darstellung des pU sei eine Übertragung der Ergebnisse von Erwachsenen auf Kinder und Jugendliche gegeben, da es gleichgerichtete positive Effekte für Ixekizumab sowie ein ähnliches Verträglichkeitsprofil gäbe. Zudem zeige sich keine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter in den Studien IXORA-S und IXORA-PEDS. Darüber hinaus würden Pharmakologie, Erkrankungsmanifestation und Verlauf in den verschiedenen Altersgruppen übereinstimmen.</p> <p>Hierzu wird nach Auffassung der AkdÄ vom IQWiG zurecht angeführt, dass in der Studie IXORA-S zu Erwachsenen ausschließlich für die Altersgruppen &lt; 65 Jahre und ≥ 65 Jahre auf Effektmodifikation durch das Alter untersucht wird.</p> <p>Die Gleichsetzung hinsichtlich verschiedener Alterseffekte berücksichtigt zudem nicht die vorhandene Datenlage. Die Altersverteilung der Psoriasis ist zweigipflig (One peak occurred at age 16 years for females and 22 years for males, with another peak at age 60 years for females and 57 years for males.) (15). Die beiden Gruppen unterscheiden sich im Hinblick auf Genetik (HLA-Typen), Verlauf (unterschiedliche Relapse-Raten, Befall der Körperoberfläche, ggf. auch Ansprechbarkeit auf eine Therapie, sowie die Notwendigkeit einer systemischen Therapie (15;16). Fraglos besteht das IXORA-PEDS Kollektiv nur aus „early onset“-Psoriasis-Patienten, aber aus den vorgelegten Daten geht nicht hervor, wie sich die „early-“ und „late“-Fälle in der IXORA-S Studie verteilen, auf deren Ergebnisse Bezug genommen wird.</p> <p>Darüber hinaus gibt es Hinweise, dass sich Kinder mit Plaque-Psoriasis auch immunpathogenetisch von Erwachsenen</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>unterscheiden (significantly higher levels of IL-22 expressing cells and significantly lower levels of IL-17 expressing cells than affected adults) (17).</p> <p>Insgesamt schließt sich die AkdÄ den Begründungen des IQWiG zur Bewertung des Zusatznutzens von Ixekizumab an und konstatiert übereinstimmend mit dem IQWiG, dass der pU in seinem Dossier keine geeigneten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Ixekizumab gegenüber der ZVT bei Kindern und Jugendlichen mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis ab einem Alter von sechs Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 25 kg, die für eine systemische Therapie infrage kommen, vorgelegt hat.</p> <p>Daraus ergibt sich für die AkdÄ kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ixekizumab gegenüber der ZVT, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.</p>	
	<p><b><u>Fazit</u></b></p> <p>Die AkdÄ sieht für Ixekizumab im Anwendungsgebiet Kinder und Jugendliche mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis ab einem Alter von sechs Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 25 kg, die für eine systemische Therapie infrage kommen, keinen Zusatznutzen.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

## Literatur

1. Lilly Deutschland GmbH: Fachinformation "Taltz 80 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze, 80 mg Injektionslösung in einem Fertigpen". Stand: Juni 2020.

2. Paller AS, Seyger MMB, Alejandro Magarinos G et al.: Efficacy and safety of ixekizumab in a phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled study in paediatric patients with moderate-to-severe plaque psoriasis (IXORA-PEDS). *Br J Dermatol* 2020; 183: 231-241.
3. European Medicines Agency (EMA): Taltz® - Ixekizumab: Assessment report (EPAR) (Assessment Report): [https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/taltz-h-c-3943-ii-0031-epar-assessment-report-variation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/taltz-h-c-3943-ii-0031-epar-assessment-report-variation_en.pdf) (letzter Zugriff: 20. November 2020). Amsterdam, 28. Mai 2020.
4. Reich K, Pinter A, Lacour JP et al.: Comparison of ixekizumab with ustekinumab in moderate-to-severe psoriasis: 24-week results from IXORA-S, a phase III study. *Br J Dermatol* 2017; 177: 1014-1023.
5. [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2016-003331-38](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003331-38). Letzter Zugriff: 20. November 2020.
6. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT03073200?view=results>. Letzter Zugriff: 20. November 2020.
7. <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2016-003331-38/results>. Letzter Zugriff: 20. November 2020.
8. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02471144>. Letzter Zugriff: 20. November 2020.
9. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01090427>. Letzter Zugriff: 20. November 2020.
10. Landells I, Marano C, Hsu MC et al.: Ustekinumab in adolescent patients age 12 to 17 years with moderate-to-severe plaque psoriasis: results of the randomized phase 3 CADMUS study. *J Am Acad Dermatol* 2015; 73: 594-603.
11. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02698475?term=NCT02698475&draw=2&rank=1>. Letzter Zugriff: 20. November 2020.
12. Philipp S, Menter A, Nikkels AF et al.: Ustekinumab for the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis in paediatric patients (>= 6 to < 12 years of age): efficacy, safety, pharmacokinetic and biomarker results from the open-label CADMUS Jr study. *Br J Dermatol* 2020; 183: 664-672.
13. Janssen-Cilag International NV: Fachinformation "Stelara® 45 mg Injektionslösung; 90 mg Injektionslösung; 45 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze; 90 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze". Stand: Februar 2020.
14. Pfizer Europe MA EEIG: Fachinformation "Enbrel® 25 mg Injektionslösung in Fertigspritze, Enbrel® 50 mg Injektionslösung in Fertigspritze". Stand: September 2020.
15. Henseler T, Christophers E: Psoriasis of early and late onset: characterization of two types of psoriasis vulgaris. *J Am Acad Dermatol* 1985; 13: 450-456.
16. Singh S, Kalb RE, de Jong E et al.: Effect of age of onset of psoriasis on clinical outcomes with systemic treatment in the psoriasis longitudinal assessment and registry (PSOLAR). *Am J Clin Dermatol* 2018; 19: 879-886.
17. Cordoro KM, Hitraya-Low M, Taravati K et al.: Skin-infiltrating, interleukin-22-producing T cells differentiate pediatric psoriasis from adult psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2017; 77: 417-424.-

# Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

## D. Anlagen

### 1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

# Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

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

**hier: Ixekizumab (D-570)**

Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin  
am 07. Dezember 2020  
von 14:59 Uhr bis 15:44 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

# Mündliche Anhörung

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

Frau Prof. Dr. Kretschmer  
Herr Dr. Fotiou  
Herr Dr. Saure  
Herr Görgen

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

Frau Dr. Biermann  
Frau Dr. Marx

Angemeldeter Teilnehmer der Firma **medac:**

Herr Bahr

Angemeldete Teilnehmer der Firma **AbbVie Deutschland GmbH:**

Frau Sellenthin  
Frau Werner

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

Herr Dr. Dykukha  
Herr Sandner

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Amgen GmbH:**

Frau Stein  
Herr Bartsch

Angemeldete Teilnehmer der Firma **UCB Pharma GmbH:**

Frau Heidbrede  
Herr Bunsen

Angemeldeter Teilnehmer des **Verbandes forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):**

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 14:59 Uhr

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Meine sehr verehrten Damen und Herren! Es ist ein wenig vor der Zeit, aber egal. Es müssten eigentlich alle da sein. Ich begrüße Sie ganz herzlich zur Fortsetzung der Sitzung im Unterausschuss Arzneimittel des G-BA, heute § 35 a-Anhörungen; jaetzt noch zweimal Ixekizumab, als erstes Dossier 570 Behandlung der mittelschweren bis schweren Plaque-Psoriasis bei Kindern und JAugendlichen ab einem Alter von sechs JAahren. Basis der heutigen Anhörung ist die Dossierbewertung des IQWiG vom 29. Oktober dieses JAahres, zu dem Stellung genommen haben zum einen Lilly als pharmazeutischer Unternehmer, die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, als weitere pharmazeutische Unternehmer, AbbVie, Ammirall Hermal, Amgen, medac, Novartis und UCB und der Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Als Erstes muss ich die Anwesenheit feststellen, weil wir wieder ein Wortprotokoll führen. Für Lilly müssten da sein Frau Professor Kretschmer, Herr Dr. Fotiou, Herr Dr. Saure und Herr Görgen. Von den Fachgesellschaften habe ich niemanden. Von Novartis müssten da sein Frau Dr. Biermann und Frau Dr. Marx, für medac müsste da sein Herr Bahr, für AbbVie Frau Sellenthin – nicht zu sehen –, dann für AbbVie Frau Werner, für Ammirall Herr Dr. Dykukha und Herr Sandner, für Amgen Frau Stein und Herr Bartsch, für UCB Frau Heidbrede und Herr Bunsen sowie für den vfa Herr Dr. Rasch.

Ist noch jaemand dabei, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist nicht der Fall. Dann würde ich dem pharmazeutischen Unternehmer das Wort zu einer Einleitung geben, in der Sie auf die aus Ihrer Sicht wesentlichen Punkte der Dossierbewertung des IQWiG zu dem D-570 eingehen. Ich vermute, Sie machen das, Frau Professor Kretschmer, oder?

**Frau Prof. Dr. Kretschmer (Lilly):** Genau; das hat sich nicht geändert.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay. Dann haben Sie das Wort.

**Frau Prof. Dr. Kretschmer (Lilly):** Vielen Dank. – Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Meine Damen und Herren! Früher Nachmittag, Sie haben heute schon ein bisschen was auf dem Buckel. Wir machen den Abschluss bei Ihnen. Ich denke mir, zwei Indikationen, spannende Indikationen mit guten Daten. Fangen wir mit der ersten an. Wir sitzen heute wieder zusammen und haben einen größeren Raum gewählt, aber wir haben eine Maske auf, und nehmen die Maske nur ab, wenn wir sprechen. Das dauert dann vielleicht ein wenig, bis Sie uns hören und sehen. Das Team, das heute da ist, damit Sie Gesicht, Name und Funktion zusammenbekommen, stellt sich jaetzt selbst vor.

**Herr Görgen (Lilly):** Schönen guten Tag zusammen! Mein Name ist Christoph Görgen, Market-Access-Manager. Ich bin verantwortlich für Ixekizumab und für das heute relevante Dossier. – Vielen Dank.

**Herr Dr. Saure (Lilly):** Einen schönen guten Nachmittag! – Daniel Saure mein Name, ich bin Statistiker bei Lilly. Ich bin verantwortlich für alle postregulatorischen Aktivitäten von der Statistik her in der Dermatologie mit speziellem Fokus auf die Psoriasis; und so bin ich heute hier als der verantwortliche Statistiker. – Danke.

**Herr Dr. Fotiou (Lilly):** Schönen guten Tag! – Mein Name ist Konstantinos Fotiou, ich arbeite in der medizinischen Abteilung und betreue Ixekizumab seit der Zulassung bei den erwachsenen Plaque-Psoriasis-Patienten. – Danke.

**Frau Prof. Dr. Kretschmer (Lilly):** Mein Name ist Beate Kretschmer, ich leite die Abteilung Market Access. – Mit der Zulassung von Ixekizumab bei der mittelschweren bis schweren Plaque-Psoriasis bei Kindern haben wir jaetzt einen Baustein in den Markt oder zur Zulassung gebracht, der für diese vulnerable Patientenpopulation extrem wichtig ist. Die Zulassung haben wir für Kinder ab sechs JAahre und einem Körpergewicht von 25 Kilogramm erhalten. Rufen wir uns die Symptome der Plaque-Psoriasis in Erinnerung; denn die letzte Anhörung ist sicherlich schon ein paar Tage her, auch auf Ihrer Seite. Die mittelschwere bis schwere Plaque-Psoriasis oder auch Schuppenflechte ist vornehmlich durch rote schuppene Hautareale gekennzeichnet, die Schmerzen und JAuckreiz auslösen. Der Leidensdruck der Patienten ist extrem hoch, und wenn diese roten schuppene Areale an der Haut oder an den Nägeln im sichtbaren Bereich liegen, ist der Druck, der auf den Patienten lastet, natürlich noch mal doppelt so hoch. Bei den Kindern kommt sicherlich noch Stigmatisierung dazu; denn wir wissen, Kinder können ganz schön erbarmungslos sein. Wenn sie im JAugendalter dann noch pubertieren, vielleicht die erste Freundin oder den ersten Freund haben, vor der Berufswahl stehen, dann sind alle Dinge, die einen anders aussehen lassen als vielleicht die Mehrheit, als die Mitbewerber, nicht dazu beitragend, dass sich der Patient oder der Mensch oder der JAugendliche wohlfühlt. Sicherlich sind auch Berufswünsche wie zum Beispiel alles, was mit Kundenkontakt zu tun hat oder Berufe in der Lebensmittelindustrie oder auch ein Ausbildungsberuf wie Bademeister für diesen JAugendlichen schwer erreichbar.

Aufgrund dieser großen psychischen Komponente ist es besonders wichtig, dass wir schnell wirksame, gut wirksame Medikamente haben, die dazu noch eine sehr gute Verträglichkeit aufweisen. Standardtherapie bei der mittelschweren bis schweren Plaque-Psoriasis bei Kindern und JAugendlichen sind die TNF-Alpha-Inhibitoren und Ustekinumab. Allerdings sind Etanercept und Adalimumab nur für die schwere Plaque-Psoriasis zugelassen. Insgesamt erhalten circa 4 Prozent der Kinder und JAugendlichen, die Plaque-Psoriasis haben, ein biologisches Therapeutikum. Das ist nicht sehr viel, aber umso wichtiger, das als Eskalationsstufe im Portfolio zu haben.

Da wir wissen, dass der IL17-Signalweg mit der Symptomatik sehr dicht verwoben ist, die bei der Psoriasis auftritt, ist es nicht verwunderlich, dass Ixekizumab als Vertreter der IL17-Klasse eine sehr gute Wirksamkeit zeigt. Wir sind seit 2017 für die Erwachsenen zugelassen in der Plaque-Psoriasis, auch der mittelschweren bis schweren Plaque-Psoriasis, und konnten hier für die Patienten sehr deutliche und positive Effekte zeigen. Die Versorgungsrealität zeigt darüber hinaus, dass sich die gute Verträglichkeit, die wir in den Studien gezeigt haben, in die Realität übersetzt und wir insgesamt für Ixekizumab sehr gute Verträglichkeitsdaten vorweisen können. Weil es bei den Erwachsenen schon sehr gut wirksam ist und wir jaetzt die Zulassung für die Kinder haben, bietet es auch hier eine sehr gute Alternative in der Behandlung der Kinder.

Die verfügbaren Daten zeigen, dass wir eine deutliche und signifikante Effektreduktion oder wirksame Symptomreduktion haben, und zwar auf das Erscheinungsbild der Haut, auf das Erscheinungsbild der Nägel und auch auf die Lebensqualität, und das, wie gesagt, bei der guten Verträglichkeit, die Ixekizumab aufweist. Dazu hat Ixekizumab noch einen sehr

schnellen Wirkeintritt, was ein Vertrauen in diese Therapie hervorruft, wenn man sie beginnt, und womit der Stigmatisierung, die Kinder und JAugendliche häufig durch ihr soziales Umfeld zu beklagen haben, schnell entgegengetreten werden kann.

Für den Beleg der von mir gerade erwähnten Effekte haben wir Ihnen drei verschiedene Auswertungen vorgelegt, einerseits eine direkt vergleichende Studie zu Etanercept, eine Auswertung der Langzeitverträglichkeit anhand von 24 und 48 Wochen und einen Evidenztransfer. In den beiden ersten Auswertungen sehen wir also supportive Daten, die den Effekt des Evidenztransfers untermauern. Wie Sie wissen, ist Evidenztransfer bei Ihnen im Haus schon häufig kontrovers diskutiert worden. Da es aber nicht die eine oder richtige Methode für einen Evidenztransfer gibt, haben wir uns angeschaut: Was ist vorher schon gelaufen? Was ist anerkannt worden? Wie ist vorgegangen worden? Was sagt das Methodenpapier? Und auch: Was sagen die Kriterien der EMA, die bei der EMA verwendet werden, um Zulassungen regelhaft auf Basis von Evidenztransfer zuzulassen? Die Studie, die wir für den Evidenztransfer verwendet haben, ist die Studie für die Erwachsenen, für die wir einen Zusatznutzen erhalten haben. Diesen Zusatznutzen haben wir, wie gesagt, verwendet, um die Daten gegen das zu rechnen, was wir für die Kinder vorliegen haben. Da es bei der Erkrankung für die Kinder und die Erwachsenen keine Anzeichen dafür gibt, dass es unterschiedliche Pathophysiologien oder Ursachen gibt und auch die Pharmakokinetik von Ixekizumab bei Erwachsenen und bei Kindern und JAugendlichen gleich ist, haben wir für uns festgestellt, dass die Studie, die wir Ihnen als Evidenztransfer zur Seite gestellt haben, als robust angesehen werden kann und die Effekte, die wir abgeleitet haben, ebenso robust sind.

Die Vorteile, die wir nachweisen konnten, waren signifikante, schnelle und deutliche Wirkungen auf das Erscheinungsbild der Haut, ein nahezu erscheinungsfreies Hautbild, ein nahezu erscheinungsfreies Bild für die befallenen Nägel und für die Lebensqualität, die nach oben geht, wenn alle diese Effekte zusammenkommen – und das bei der guten Verträglichkeit.

Die supportiven Daten aus der direkt vergleichenden Studie und der Langzeitverträglichkeit nach 24 und 48 Wochen unterstützen diese Effekte sehr robust. Wir sehen daher für die Kinder und JAugendlichen in der mittelschweren bis schweren Plaque-Psoriasis einen Zusatznutzen als gerechtfertigt an. – Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ganz herzlichen Dank, Frau Professor Kretschmer, für diese Einführung. Die spannende Frage ist in der Tat die Frage, ob hier die Voraussetzungen für einen Evidenztransfer gegeben sind oder nicht. – Frau Bickel hat sich für die erste Frage gemeldet. – Bitte schön, Frau Bickel, Kassenärztliche Bundesvereinigung.

**Frau Bickel:** Vielen Dank. – Ich habe eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer. Wie ich den Ausführungen entnehmen konnte, haben Sie einen aktiv kontrollierten Arm mit Etanercept gehabt. Dieser lief allerdings nur zwölf Wochen. Sie haben eben von der Schwere des Erkrankungsbildes gesprochen. Wieso haben Sie dann nur einen Vergleich von Etanercept über zwölf Wochen, oder warum haben Sie nicht ein anderes Biologikum gewählt, um eine direkt vergleichende Studie hinzubekommen?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Bickel. – Wer macht das für den pU? – Frau Kretschmer.

**Frau Prof. Dr. Kretschmer (Lilly):** Herr Fotiou hat ein X gesetzt.

**Herr Dr. Fotiou (Lilly):** Weshalb haben wir uns für Etanercept entschieden? Damals, als die Studie geplant wurde, war das hier in der EU eigentlich die einzige wirkliche Therapieoption als Biologikum. In der Absprache mit den Behörden haben wir Etanercept als Biologikum eingesetzt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Aber die entscheidende Frage: Wieso nur zwölf Wochen?

**Frau Bickel:** Genau. Warum nur zwölf Wochen?

**Herr Dr. Fotiou (Lilly):** In Absprache mit der EMA haben wir zwölf Wochen als Zeitraum gewählt. Also, es war abgesprochen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** JAa, jaa, klar, aber die dahinterliegende Rationale wird mir nicht klar. Das war das, wo Frau Bickel nachgefragt hat. Frau Kretschmer hat eben das Krankheitsbild, die Stigmatisierung der Patienten und Patientinnen geschildert, und da wäre man doch, glaube ich, sehr daran interessiert gewesen, wenn man über zwölf Wochen hinaus – jaedenfalls gegenüber Etanercept – gesehen hätte, wie die Krankheitsverläufe sind. Deshalb frage ich noch mal nach, ich nehme an, dass das im Sinne von Frau Bickel ist: Gab es dafür eine Rationale, um zu sagen, nach zwölf Wochen verändert sich nichts mehr, dann haben wir einen so stabilen Verlauf, dass es weder nach oben noch nach unten irgendwelche Veränderungen gibt? Woraus leitet sich diese Erwartung, diese Hoffnung ab? Denn wir wollen alle sehen, dass wir am Ende des Tages längerfristige Effekte haben. – Vielleicht gerade noch mal zur Ergänzung.

**Frau Prof. Dr. Kretschmer (Lilly):** Ich glaube, die Frage kam hier im Raum etwas anders an, als sie tatsächlich gestellt war. Frau Bickel hat sich präzise ausgedrückt, aber mein Kollege, Herr Saure, hat die Antwort für Sie parat. Ich gebe weiter, wenn das für Sie okay ist, Herr Hecken.

**Herr Dr. Saure (Lilly):** Wie mein Kollege, Herr Fotiou, schon gesagt hat, ist die Planung der Studie in Absprache mit der EMA erfolgt. Bei dem Vergleich von Ixekizumab zu Etanercept handelt es sich um ein Addendum der Studie. An den zwölf Wochen sehen wir schon die sehr gute Wirksamkeit und das schnelle Ansprechen von Ixekizumab bis Woche 12, auch im Vergleich zu Etanercept. Diese Ergebnisse sind im Prinzip im Einklang mit den anderen Daten, die wir eingereicht haben. – Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Bickel, zufrieden?

**Frau Bickel:** JAa. Ich würde mich danach noch mal melden und eine andere Frage stellen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Dann habe ich jaetzt Frau Biester vom IQWiG.

**Frau Biester:** Vielen Dank an den pU für die Ausführungen. Ich muss auch auf diese Studiendauer zu sprechen kommen, weil ich die Antwort relativ dünn finde, dass das mit der EMA abgesprochen war. Sie schreiben in Ihrem Dossier, dass das durchaus für die Fragestellung der Nutzenbewertung zu kurz ist, und deshalb ziehen Sie die Studie auch nicht heran. Vielleicht gleich die eine Frage, ob Sie eine längere Studie in Planung haben oder vorhaben, die aufzulegen? Der andere Punkt, warum ich mich eigentlich gemeldet hatte, war,

dass Sie betont haben, dass die Krankheitsverläufe zwischen den Kindern und JAugendlichen und den Erwachsenen sehr ähnlich wären. Ich möchte ein Argument einer anderen Stellungnahme von der Fachgesellschaft aufgreifen, die gesagt hat, das ist gerade nicht so. Sie haben sich in Ihrem Dossier überhaupt nicht dazu geäußert. Es gibt wohl Literatur, die genau das infrage stellt, dass es unterschiedliche Zeitpunkte gibt, wann sogenannte Peaks sind, wann die Krankheit auftritt, early-onset, late-onset, und dass es davon unter anderem abhängt, wie der Verlauf, wie das Ansprechen auf die Therapie ist, dass sich die Betroffenen auch genetisch unterscheiden. Das alles haben Sie in Ihrem Modul 4 nicht ausgeführt. Deshalb möchte ich Sie bitten, das einmal einzuordnen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Biester. – Wer macht das für Lilly? – Ich habe jaetzt Herrn Görgen, der sich gemeldet hat. Ist das dazu?

**Herr Görgen (Lilly):** Das wäre zu dem ersten Punkt noch mal, zu den zwölf Wochen. Danach würde das Herr Dr. Fotiou übernehmen. – Noch mal vielen Dank für die Frage nach den zwölf Wochen. Wie bereits zweimal ausgeführt, wurde das Studiendesign IXORA-PEDS, die Zulassungsstudie für Ixekizumab bei den Kindern und JAugendlichen, damals im Rahmen des Addendums so mit der EMA abgesprochen. Wir hätten uns sicherlich auch gewünscht, 24-Wochen-Daten an dieser Stelle zeigen zu können. Die Fragestellung war damals allerdings eine andere. Seitens der EMA gab es zu diesem Zeitpunkt, als das Studienprotokoll finalisiert wurde, noch keine Guidance spezifisch für die Kinder und JAugendlichen mit Plaque-Psoriasis. Es gibt allerdings eine Guidance der EMA zu den Erwachsenen mit Plaque-Psoriasis, wo empfohlen wird, dass bereits eine Wirksamkeit nach zehn bis zwölf Wochen dargelegt werden kann. Das heißt, in dieser Perspektive sind wir durchaus übereinstimmend mit den Empfehlungen der EMA. Darüber hinaus wird empfohlen, dass Etanercept nach zwölf Wochen überprüft wird, ob die Therapie erfolgreich angeschlagen hat oder nicht. Das heißt an dieser Stelle: Die zwölf Wochen haben dort ihre Relevanz, da wir an dieser Stelle überprüfen konnten, wie die Therapie mit Etanercept erfolgt ist. – Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Görgen. – Herr Dr. Fotiou, bitte.

**Herr Dr. Fotiou (Lilly):** Zur zweiten Frage mit dem Krankheitsverlauf bzw. der Ähnlichkeit zwischen der Erkrankung der Plaque-Psoriasis bei Kindern und Erwachsenen: Ich kann Ihnen nur bestätigen, dass diese Erkrankung identisch ist. Wir sprechen von der Plaque-Psoriasis, und die Plaque-Psoriasis beginnt meist bei einigen Kindern eher im JAugendalter und setzt sich dann bei den Erwachsenen fort. Es ist die gleiche Erkrankung, und die Literatur gibt das eigentlich auch so wieder. Selbst die Gespräche, die wir mit den Experten geführt haben, zeigen, dass wir hier von der gleichen Erkrankung sprechen. Darüber hinaus, wenn man einmal die Daten der Plaque-Psoriasis vergleicht, die Daten der vorliegenden Studie, und die Daten, die wir aus den vielen Studien bei Erwachsenen Psoriasis-Patienten haben, dann sieht man eindeutig, dass die Effekte nahezu identisch sind. Wir sehen das gleiche gute Ansprechen, das schnelle Ansprechen, das für die IL17A-Antikörper typisch ist. Wir sehen ein sehr schnelles Ansprechen, signifikant bereits nach einer Woche. Nach Woche 12 erreichen wir unseren Peak an Wirksamkeit. Er steigert sich noch langsam über den Verlauf, aber auch das konnten wir bei den Erwachsenen beobachten. Das schnelle Ansprechen, das lange Ansprechen, konnte diese Studie wieder beweisen und auch das sehr gute Verträglichkeitsprofil, das sehr vergleichbar ist. – Danke schön.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank. – JAetzt habe ich Frau Bickel, dann vermute ich Frau Biester noch mal mit einer Nachfrage. – Frau Bickel, bitte.

**Frau Bickel:** Die EMA hat nicht aufgrund eines Evidenztransfers zugelassen, sondern aufgrund dieses Placebovergleiches, wenn ich das richtig verstanden habe. – Aber ich habe noch eine Frage zu der Methodik Ihres Versuches des Evidenztransfers. Sie haben als zVT Ustekinumab gewählt, und ich gehe davon aus, dass Sie Ustekinumab vor dem Hintergrund gewählt haben, dass es in der Erwachsenenpopulation Eingang gefunden hat. Dann schneiden Sie aber die Patientenpopulation aus der Kinderstudie zu und nehmen Patienten ab einem Alter von zwölf JAahren und einem Körpergewicht von 50 Kilo. Die Patienten zwischen sechs und zwölf sind letztendlich nicht in Ihre zugeschnittenen Population eingeschlossen und auch nicht die über 25 Kilogramm. Könnten Sie bitte die Rationale erläutern, warum Sie diese Patientenkohorte aus der Kinderstudie ausgeschnitten haben? Mir ist nicht klar, warum ab zwölf JAahre.

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

**Herr Görden (Lilly):** Vielen Dank für die Frage. – Es gibt zwei Gründe, warum wir die Population der Kinder und JAugendlichen an dieser Stelle so adjustiert haben. Zum einen ist es so, dass Patienten ab einem Gewicht von 50 Kilogramm mit der 80-mg-Dosierung behandelt werden. Wir wollten daher gewährleisten, dass wir die 80-mg-Dosierung, die wir bei den Erwachsenen kennen, auch bei den Kindern vorweisen. Des Weiteren, um uns letztendlich dadurch anzunähern, dass wir Ustekinumab als zweckmäßige Vergleichstherapie gewählt haben, und zu dem Zeitpunkt, dass wir den Evidenztransfer durchgeführt haben, Ustekinumab nur ab zwölf JAahren zugelassen war, war dies ebenfalls ein Grund für uns, zu sagen: Wir schauen uns nur die Kinder ab zwölf an, um somit die Annäherung an das Label von Ustekinumab zu gewährleisten und auf der anderen Seite die 80-mg-Dosierung zu gewährleisten, die wir bei den Erwachsenen von Ixekizumab kennen. – Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Bickel, sind Sie damit zufrieden?

**Frau Bickel:** Ich habe noch eine Frage: Mittlerweile ist Ustekinumab auch ab sechs JAahren zugelassen; oder sehe ich das falsch?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Görden.

**Herr Görden (Lilly):** Das ist korrekt. Wir haben uns trotzdem dafür entschieden, weiterhin den Schwellenwert von zwölf zu belassen. Als wir letztes JAahr zu einer Beratung zum Gemeinsamen Bundesausschuss gegangen sind und uns mitgegeben wurde, dass die zweckmäßige Vergleichstherapie auch Ustekinumab und labelgemäß ist, haben wir uns darauf verlassen, dass dies eher in dem Sinne das Alter von 12 bis 17 umfasst. Wir haben an dieser Stelle keine spezielle Information dazu bekommen, dass sich das gesamte neue Label ab sechs JAahre auf die Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie beziehen würde. – Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** JAetzt habe ich noch mal Frau Bickel dazu.

**Frau Bickel:** Herzlichen Dank, dass ich noch mal nachfragen darf. Sie machen also einen mehrfachen Evidenztransfer. Sie übertragen jaetzt auch noch das von den über Zwölfjährigen auf die über Sechsjährigen, wenn ich das richtig verstanden habe. Welche Rationale ergibt sich denn da? Oder wie haben Sie geprüft, ob das korrekt ist, dass Sie das machen, wenn Sie sagen, das wird eigentlich anders dosiert, nämlich in einer anderen Dosierung? Vielleicht könnten Sie mir das noch mal erläutern.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Görgen.

**Herr Görgen (Lilly):** Vielen Dank. – An dieser Stelle würde ich gerne darauf Bezug nehmen, dass wir in der IXORA-PEDS-Studie sowie in allen erwachsenen Studienpopulationen zu Ixekizumab in der Plaque-Psoriasis immer auch nach dem Merkmal Alter als Effektmodifikator geschaut haben. Wir haben spezifisch in der IXORA-PEDS in der ITT-Population sowie in dem eingereichten Direktvergleich zu Woche 12 die Subgruppenanalysen eingereicht, um zu zeigen, dass das Merkmal Alter letztendlich keinen Effektmodifikator darstellt. Wir konnten sehen, dass die Wirksamkeit sowie die Verträglichkeit bei dem Trennwert zwölf keinen Impact, keinen Einfluss auf die Ergebnisse haben. Aufgrund dieser Annahme haben wir uns daher entschlossen, unseren Evidenztransfer, den wir korrekt für 12 bis 17 JAahre für Ixekizumab eingereicht haben, auch auf die Kinder zu beziehen, die unter zwölf JAahren sind.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wie haben Sie es mit der Dosierung gemacht? Sie haben eben, Herr Görgen, an die 50 Kilo angeknüpft, da sind wir dann doch deutlich drunter. Das war auch ein Teil der Frage von Frau Bickel. Wie ist das adjastiert worden?

**Herr Görgen (Lilly):** Wenn ich Sie richtig verstehe, geht es um die unterschiedlichen Dosierungen von unter zwölf und älter als zwölf. Wir sehen aus den Mikrozensusdaten, dass die meisten Patienten ungefähr ab einem Alter von zwölf bereits die 50-Kilogramm-Marke überschreiten. Das heißt, wir konnten an dieser Stelle dadurch, dass wir uns die Patienten ab zwölf und das Gewicht ab 50 Kilogramm angeschaut haben, hier schon mal in dem Sinne unsere Rationale gut argumentieren. Es ist korrekt, die Kinder unter zwölf, meistens unter 50 Kilogramm, wurden mit der 40-mg-Dosierung im Erhaltungsjaahr behandelt. Die Unterschiede an dieser Stelle konnten wir in seiner Wirksamkeit und Verträglichkeit nicht sehen. Das heißt, auch wenn die Kinder unter einem Körpergewicht von 50 Kilogramm mit der 40-mg-Dosierung behandelt wurden, gab es keine Unterschiede in der Wirksamkeit und in der Verträglichkeit von Ixekizumab.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Das heißt also, Sie gehen davon aus, unter 50 Kilogramm dann die von Ihnen erwähnte niedrigere Dosierung, wobei ich da korrigieren möchte, Sie sagten, die Kinder sind manchmal unter 50 Kilogramm. Ich hoffe, dass die Masse der Sechsjährigen unter 50 Kilo ist. Das ist vielleicht eine unbegründete Hoffnung. – Okay. Frau Bickel, sind wir durch oder noch eine Nachfrage?

**Frau Bickel:** Nein, das war es. Danke.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke. – Dann habe ich jaetzt Herrn Marx und Frau Biester.

**Herr Dr. Marx:** Ich habe auch eine Frage, die ähnlich gelagert ist wie die von Frau Bickel. Sie haben beim Evidenztransfer von der Studie IXORA-S, der Zulassungsstudie für die Erwachsenen, eine Teilpopulation gebildet. Aber die Ableitung des Zusatznutzens machen Sie nicht anhand des Vergleichs der beiden von Ihnen gebildeten Populationen von der Kinder- und Erwachsenenstudie, sondern Sie legen sozusagen unseren G-BA-Beschluss zu Ixekizumab daneben und führen die Ableitung des Zusatznutzens durch. Das ist mir nicht ganz klar geworden. Können Sie mir das Verfahren, wie Sie Ihren Zusatznutzen ableiten, genauer erläutern?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Marx. – Wer macht das? – Wieder Herr Görge.

**Herr Görge (Lilly):** Die Basis für den Evidenztransfer konnten wir nur gewährleisten, wenn wir wirklich die Populationen aneinander adjustierten. Dementsprechend wurde die Erwachsenenpopulation der IXORA-S geringfügig adjustiert. In die letztendliche Analyse fielen immer noch knapp 80 Prozent. Das waren, glaube ich, 78 Prozent der Erwachsenenpopulation, die noch in die Analyse eingeflossen sind. Darüber hinaus haben wir uns die Effekte angeschaut und gesehen: Durch die Adjustierung in zwei unserer Einschlusskriterien der IXORA-S, die wir in den Evidenztransfer eingeführt haben, konnten wir durch die Adjustierung in unsere Einschlusskriterien keine Veränderung sehen. Sprich: Die Effekte, für die der G-BA damals den Zusatznutzen ausgesprochen hat, haben sich in ihrer Wirkung nicht dadurch geändert, dass wir an zwei Stellen die Ein- und Ausschlusskriterien adjustiert haben. – Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Görge. – Herr Marx, zufrieden?

**Herr Dr. Marx:** JAa, das ist okay.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke. – Dann Frau Biester.

**Frau Biester:** Ich will die Diskussion, ob die Krankheitsverläufe gleich sind, nicht weiter ausweiten. Ich möchte nur kurz kommentieren, dass ich die Antwort nicht nachvollziehen kann. Natürlich ist beides Plaque-Psoriasis. Sowohl bei den Kindern als auch bei den Erwachsenen heißt die Krankheit gleich. Die Verläufe können dennoch unterschiedlich sein, ja nachdem, wann der on-set ist, so die Vermutung in der Literatur. Es ist auch das Zielmolekül von Ixekizumab insbesondere davon betroffen.

Ich habe mich aber auch wegen des Evidenztransfers gemeldet. Frau Bickel und Herr Marx haben jaetzt viel von – ich möchte es als Brüche bezeichnen – beschrieben, die in Ihrem Evidenztransfer vorhanden sind, sodass aus unserer Sicht die Voraussetzungen für einen Evidenztransfer des Zusatznutzens nicht gegeben sind. Das ist einmal genau das, was gesagt wurde, dass die Populationen erst aneinander angeglichen werden, der Zusatznutzen dann aber auf eine andere Population bezogen wird, und zwar die, die dem Beschluss des G-BA vor ein paar JAahren zugrunde lag. Gleichzeitig übertragen Sie ihn auf alle Kinder im Anwendungsgebiet, die Sie in Ihrem Anwendungsgebiet nicht betrachten, weil Sie die Kleineren – also unter zwölf JAahren und unter 50 Kilo – ausschließen. Dazu kommt, was noch nicht erwähnt wurde, dass der G-BA-Beschluss auf einer Datenbasis von 24 Wochen beruht, die damals zur Verfügung stand. Die Welt hat sich inzwischen weiter gedreht, und es gibt 52-

Wochen-Daten. Die haben Sie für Ihren Evidenztransfer nicht herangezogen. Sie haben jaetzt zwar etwas nachgeliefert, aber das arbeiten Sie überhaupt nicht auf. Es gibt in diesem Evidenztransfer so viele Brüche, dass man diesen Schluss, den Sie machen, nicht gehen kann.

Vielleicht noch eine Anmerkung zur Effektmodifikation Alter: Es ist eine gute Idee, da hinzuschauen. Da würde ich wahrscheinlich auch als Erstes hinschauen, nur die Schwellenwerte in den Studien liegen so weit auseinander, oder so weit voneinander entfernt, dass man bei einer Effektmodifikation, die beim Trennwert 65 JAahre liegt, glaube ich, ganz schlecht auf Kinder schließen kann. Ich glaube, dass die Näherung in dieser Datenlage auch nicht hilft. Deshalb habe ich eigentlich keine Frage, sondern wollte das nur einordnen, weil die Frage schon von meinen Vorrednern gestellt wurde.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Biester. – Dazu hat sich zur Replik Herr Saure gemeldet. – Herr Dr. Saure, bitte.

**Herr Dr. Saure (Lilly):** Es ging jaetzt um die beiden Themen Evidenztransfer und die Thematik der Effektmodifikation. Zu letzterem Thema zusammenfassend: Wir haben uns sowohl in der Erwachsenenpopulation als auch in der Kinderpopulation verschiedene Trennwerte angeschaut. Zum Beispiel haben wir in der Erwachsenenpopulation ab 18 JAahre und älter simultan alle Altersstufen untersucht. Unabhängig vom Alter sehen wir das schnelle Ansprechen von Ixekizumab und die sehr gute Wirksamkeit nach zwölf Wochen. Ähnliche Analysen haben wir für die IXORA-PEDS gemacht. Eben wurde der 12-Wochen-Schwellenwert angesprochen. Auch hier sehen wir gleichgerichtet positive Effekte. Das ist im Prinzip genau das, was wir im Evidenztransfer sehen. Da sehen wir – unabhängig davon, ob wir sozusagen die zurechtgeschnittenen Populationen oder die ITT-Populationen anschauen – überall die gleichen Effekte, die Sicherheitsbereiche überlappen, und wir können unabhängig von den Analysen, die wir eingereicht haben, sagen, dass wir immer das schnelle Ansprechen von Ixekizumab, die sehr gute Wirksamkeit und das sehr gute Sicherheitsprofil sehen. – Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Saure. – Frau Biester dazu, dann Herr Marx mit neuer Frage.

**Frau Biester:** Vielen Dank. – Sie haben gerade zwei Stichworte genannt, auf die ich eigentlich in meinem vorherigen Kommentar eingehen wollte. Wenn Sie von ITT-Population sprechen, möchte ich darauf hinweisen, dass Sie von der Langzeitbeobachtung sprechen, in der alle Ixekizumab bekommen haben. Hier handelt es sich nicht irgendwie um Vergleichsdaten, was man unter ITT vielleicht verstehen würde oder missverstehen kann. Wenn Sie von einer beobachteten oder nicht beobachteten Effektmodifikation in der IXORA-PEDS für den Vergleich versus Etanercept sprechen, dann sprechen Sie auch immer von den zwölf Wochen, die Sie aber selber zu Recht als zu kurz für die Beantwortung der Fragestellung in der Nutzenbewertung bezeichnen. Deshalb kann hier eine fehlende Effektmodifikation nicht helfen, um Ihre Argumentation zu stützen. – Ich bin gerade am Überlegen, jaetzt habe ich den Faden verloren. Ich ziehe zurück, vielleicht fällt es mir noch ein. Aber das waren zwei Punkte, die ich relevant noch sagen wollte.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Biester. – Gibt es dazu Kommentierungsbedarf? – JAa, Herr Saure kommt zur Kommentierung und dann Herr Marx mit Frage. – Herr Saure.

**Herr Dr. Saure (Lilly):** Zum Evidenztransfer: Wenn wir von ITT-Population sprechen, bezeichnen wir jeweils die einzelnen Arme, die wir dargestellt haben. Aber die Arme kommen sozusagen von zwei randomisierten klinischen Studien, die in den Evidenztransfer eingeflossen sind.

Noch mal zur Thematik der Effektmodifikation: Im Prinzip sehen wir immer die gleichgerichteten positiven Effekte, unabhängig davon, ob wir die Erwachsenenpopulation oder die Kinderpopulation anschauen. Deshalb sind wir der Auffassung, dass Alter hier kein Effektmodifikator ist. – Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Saure. – Dann jaetzt Herr Marx mit der nächsten Frage. Bitte schön, Herr Marx, GKV-SV.

**Herr Dr. Marx:** Vielen Dank. – Um den Themenbereich des Evidenztransfers zu verlassen, eine Frage an den pU: Warum haben Sie versucht, den Zusatznutzen so zu belegen? Warum haben Sie keinen indirekten Vergleich gegen Adalimumab durchgeführt? Es ist eine Studie gegen Adalimumab mit ausreichender Dauer vorhanden, wo Sie einen indirekten Vergleich Ixekizumab zu Adalimumab bei Kindern hätten machen können.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke, Herr Marx. – Wer macht das? – Herr Görgen.

**Herr Görgen (Lilly):** Die IXORA-PEDS ist eine Placebo-kontrollierte Studie mit einer Referenz an Etanercept. Placebo sowie Etanercept sind leider nur bis Woche 12 durchgeführt worden. Das heißt, der indirekte Vergleich wäre an dieser Stelle leider kein Instrument gewesen, das uns geholfen hätte, da der Brückenkomparator zu Woche 24 nicht zur Verfügung gestanden hätte. – Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Görgen. – Herr Marx.

**Herr Dr. Marx:** Vielen Dank. – Aber Sie hätten einen nicht adjustierten indirekten Vergleich machen können, aber okay. Ihre Antwort ist so zur Kenntnis genommen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay. Danke schön. – Weitere Wortmeldungen, Fragen? – Herr Marx noch mal.

**Herr Dr. Marx:** Ich habe noch eine Frage zum Sicherheitsprofil. Dem EPAR habe ich entnommen, dass in der IXORA-PEDS-Studie aufgefallen ist, dass es ein höheres Auftreten von Depressionen in der Kinderpopulation als bei den Erwachsenen gegeben hat. Ich wollte fragen, ob Sie irgendwelche weitergehenden Sicherheitsmaßnahmen eingeleitet haben, um dieses Faktum zu überwachen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Marx. – Wer macht das? – Herr Fotiou.

**Herr Dr. Fotiou (Lilly):** Eine höhere Rate an Depressionen haben wir nicht gesehen. Insgesamt waren die Raten, die wir hier sehen konnten, relativ niedrig. Unter Depression fällt

nicht immer zwangsläufig eine manifeste Depression. Da kann zum Beispiel ein „schlecht gelaunt sein“ hineinkommen. Insgesamt war die Rate, die wir in den Studien beobachten konnten, sehr gering. Keiner der Patienten musste die Studie aufgrund dieser Meldung verlassen. Es ist nicht unüblich, dass gerade bei jugendlichen Patienten ein Unwohlgefühl, schlechte Laune, wie auch immer man das nennen mag, vorkommt. – Danke schön.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Marx, beantwortet das Ihre Frage?

**Herr Dr. Marx:** Ich entnehme Ihrer Antwort, dass Sie das so zur Kenntnis nehmen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay. – Weitere Fragen? – Ich sehe keine mehr. – Dann würde ich darum bitten, dass man aus Ihrer Sicht noch einmal die wesentlichen Punkte vorträgt, sofern das gewünscht ist. Ich glaube, dann müssen wir eine kleine Unterbrechung machen, weil danach einige Rheumatologen dabei sind. Wer macht das? – Frau Kretschmer.

**Frau Prof. Dr. Kretschmer (Lilly):** JAa, Frau Kretschmer macht das wieder.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Das ist eben so, Frau Kretschmer. Das ist das Schicksal; und das montags schon.

**Frau Prof. Dr. Kretschmer (Lilly):** Das montags und das zum späten Nachmittag.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Schlechte Laune ist bei Kindern nicht ungewöhnlich, haben wir eben gehört. Nur gut, dass wir immer gut gelaunt sind. – Okay, Frau Kretschmer, jaetzt voller Energie.

**Frau Prof. Dr. Kretschmer (Lilly):** Ich fasse zusammen, was wir diskutiert haben. – Aus der Diskussion ist klar hervorgegangen: Ist der Evidenztransfer geeignet, jaa oder nein? Das war die dominierende Fragestellung. Ich möchte dazu sagen, dass es nicht die Methode gibt, die richtig oder falsch ist. Deshalb haben wir versucht, mit der best möglichen Evidenz, die wir generieren konnten, die Daten zusammen zu analysieren und Ihnen vorzustellen. Der Nachteil ist: Man muss manchmal mit Krücke leben. Das haben wir diskutiert, von wegen ab zwölf JAahre, Ustekinumab-Arm gegen indirekten Vergleich. Herr Görden hat das beantwortet, das war nicht möglich, weil 24 Wochen ... (akustisch unverständlich) hätte nicht zur Verfügung gestanden. Ein nicht adjustierter – das wissen wir auch – ist methodisch sehr schwierig nachzuweisen, ein Zusatznutzen darüber. Deshalb haben wir uns entschieden, den Evidenztransfer zu machen, wie wir ihn vorgelegt haben – mit den bestmöglichen Ansätzen, wie es auf Basis der Datenlage möglich war.

Grundsätzlich ist die Zulassung von Ixekizumab bei den Kindern eine sehr wertvolle für die Behandler; denn sie haben nun die Möglichkeit, neben den TNF-Alpha-Inhibitoren und Ustekinumab, wenn der Bedarf besteht, nämlich bei Therapieversagen oder bei nicht ausreichendem Ansprechen, auf eine weitere Therapie zu wechseln – und bedenkend, dass Etanercept und Adalimumab nur für die schwere Psoriasis bei den Kindern zugelassen ist, auch da eine deutliche Einschränkung. Deshalb: Der Behandlungshorizont, der Behandlungskorb, der zur Verfügung steht, ist durch die Ixekizumab-Zulassung deutlich erweitert. Was zeigen die Effekte, die wir im Evidenztransfer gezeigt haben? Sie zeigen tatsächlich die sehr gute Wirksamkeit von Ixekizumab. Es ist sehr viel wert, wenn die Haut

wirklich erscheinungsfrei ist. Stellen Sie sich ein Kind vor, das im Vorstellungsgespräch sitzt, einen Berufswunsch hat, und wir können über die Wirksamkeit von Ixekizumab diesem Kind den Berufswunsch mit Kundenkontakt an der Rezeption in Hotels zum Beispiel ermöglichen. Dann ist das ein sehr guter Gewinn für die Kinder und auch für die Angehörigen. Die best mögliche Evidenz haben wir Ihnen gezeigt. Sie ist aus unserer Wahrnehmung heraus überzeugend. Das gepaart mit einer guten Verträglichkeit, sollte die Voraussetzung auf Ihrer Seite sein, dem Ixekizumab bei den Kindern einen Zusatznutzen anzuerkennen. – Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Professor Kretschmer, danke schön an alle anderen aus Ihrem Team, die die Fragen beantwortet haben. Wir können damit diese Anhörung schließen. Wir werden selbstverständlich zu wägen haben, was hier besprochen worden ist. Wir sehen uns teilweise gleich wieder. Sie, Frau Kretschmer, und Herr Görgen, sind auf alle Fälle wieder dabei. Aber ich glaube, Herr Krüger und Frau Dr. Kiltz müssen sich wie wir alle für die nächste Anhörung neu einwählen. Ich würde deshalb sagen: Wir unterbrechen jaetzt für zehn Minuten in der Hoffnung, dass die anderen ein paar Minuten früher sind. Dann würden wir mit Ixekizumab die zweite für die axiale SpA fortfahren. Danke schön. Ich unterbreche für zehn Minuten, und dann geht die Unterausschusssitzung weiter. – Danke.

Schluss: 15:44 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: 2019-B-096 Ixekizumab**

Stand: Juni 2019

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

### Ixekizumab

[mittelschwere bis schwere Plaque-Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen ab 6 Jahren]

#### 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-Bestrahlungen, Photosoletherapie

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

*Die Beschlüsse nach § 35a SGB V im vorliegenden Anwendungsgebiet beziehen sich ausschließlich auf erwachsene Patienten.*

Beschluss zu Apremilast vom 06.08.2015  
Beschluss zu Secukinumab vom 27.11.2015  
Beschluss zu Secukinumab vom 17.08.2017  
Beschluss zu Ixekizumab vom 17.08.2017  
Beschluss zu Brodalumab vom 01.03.2018  
Beschluss zu Dimethylfumarat vom 16.03.2018  
Beschluss zu Guselkumab vom 17.05.2018  
Beschluss zu Tildrakizumab vom 02.05.2018

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

### Ixekizumab

[mittelschwere bis schwere Plaque-Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen ab 6 Jahren]

#### Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo

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®	„Mittelschwere bis schwere Plaque-Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen ab einem Alter von 6 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 25 kg, die für eine systemische Therapie in Frage kommen.“
<b>Systemische Therapie</b>	
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.  <u>Plaque-Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen</u> Humira® ist indiziert zur Behandlung der schweren chronischen Plaque-Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen ab dem Alter von 4 Jahren, die nur unzureichend auf eine topische Therapie und Phototherapien angesprochen haben oder für die diese Therapien nicht geeignet 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.

## II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

	<p><u>Plaque-Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen</u> Behandlung der chronischen schweren Plaque-Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen ab dem Alter von 6 Jahren, die unzureichend auf eine andere systemische Therapie oder Lichttherapie angesprochen haben oder sie nicht vertragen.</p>
<p>Ustekinumab L04AC05 Stelara®</p>	<p>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.</p> <p><u>Plaque-Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen</u> Stelara® ist für die Behandlung der mittelschweren bis schweren Plaque-Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren indiziert, die unzureichend auf andere systemische Therapien oder Phototherapien angesprochen oder sie nicht vertragen haben.</p>
<p>Ciclosporin L04AD01 Ciclosporin Pro 100 mg/ml Lösung</p>	<p>Behandlung von schwerer Psoriasis bei Patienten, bei denen eine herkömmliche Therapie nicht geeignet oder nicht wirksam ist.</p> <p><u>Anwendung bei Kindern in anderen Indikationen als Transplantationen</u> Abgesehen von der Behandlung von nephrotischem Syndrom liegen keine entsprechenden Erfahrungen mit Ciclosporin bei Kindern vor. Eine Anwendung bei Kindern unter 16 Jahren außerhalb der Transplantationsindikationen mit Ausnahme des nephrotischen Syndroms kann daher nicht empfohlen werden.</p>
<p>Methotrexat M01CX01 Lantarel® Tabletten</p>	<p>Schwere Formen der Psoriasis vulgaris, insbesondere vom Plaque-Typ, und der Psoriasis arthropathica, die mit einer konventionellen Therapie nicht ausreichend behandelbar sind.</p>
<p>Acitretin D05BB02 Neotigason®</p>	<p>Zur symptomatischen Behandlung von schwersten, einer konventionellen Therapie nicht zugänglichen Verhornungsstörungen des Hautorgans wie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Psoriasis vulgaris, vor allem erythrodermatische und pustulöse Formen</li> </ul>
<p>Kortikosteroide, z.B. Prednisolon H02AB06 Prednisolon- ratiopharm® Tabletten</p>	<p>[...] 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: [...]</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Erythemato-squamöse Dermatosen: z. B. Psoriasis pustulosa, Pityriasis rubra pilaris, Parapsoriasis-Gruppe (DS: c –a) [...] (Stand: 08/2010)</li> </ul>

Quellen: AMIS-Datenbank, Fachinformationen

## **Abteilung Fachberatung Medizin**

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

**Vorgang: 2019-B-096 (Ixekizumab)**

Auftrag von: Abt. AM  
Bearbeitet von: Abt. FB Med  
Datum: 23. April 2019

## **Inhaltsverzeichnis**

Abkürzungsverzeichnis .....	3
1 Indikation .....	5
2 Systematische Recherche.....	5
3 Ergebnisse.....	6
3.1 IQWiG Berichte/G-BA Beschlüsse .....	6
3.2 Cochrane Reviews .....	8
3.3 Systematische Reviews.....	11
3.4 Leitlinien.....	13
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie .....	42
Referenzen .....	44
Anhang .....	46

## Abkürzungsverzeichnis

ADA	Antidrug antibodies
AE	Adverse event
AGREE	Appraisal of Guidelines Research and Evaluation
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
b.i.w.	Twice weekly
BB	broadband (Breitband)
CI	Konfidenzintervall
CoI	Conflict of interest
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
ETN	etanercept
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendation
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation
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
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
TNF	Tumornekrosefaktor
TRIP	Turn Research into Practice Database
UV	ultraviolet
UVB	broad- or narrow-band
VAS	Visual analog scale
vs.	versus
WHO	World Health Organization

## **1 Indikation**

zur Behandlung der mittelschweren bis schweren Plaque-Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen ab einem Alter von 6 Jahren, die für eine Systemtherapie in Frage kommen.

## **2 Systematische Recherche**

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation *Psoriasis* durchgeführt. Die Suche erfolgte in den aufgeführten Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), MEDLINE (PubMed), AWMF, G-BA, GIN, NICE, SIGN, TRIP, WHO. Ergänzend erfolgte eine freie Internetsuche nach aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien.

Die Erstrecherche wurde am 11.04.2017 durchgeführt, die Folgerecherchen am 20.02.2018 und am 21.12.2018. Die Recherchestrategie der Erstrecherche wurde für die Folgerecherchen übernommen und der Suchzeitraum jeweils auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt. Die letzte Suchstrategie ist am Ende der Synopse detailliert dargestellt.

Die Recherchen ergaben insgesamt 1285 Quellen, die in einem zweistufigen Screening-Verfahren nach Themenrelevanz und methodischer Qualität gesichtet wurden. Es wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Quellen vorgenommen und nur die Quellen der letzten 5 Jahre berücksichtigt. 12 Quellen wurden in die synoptische Evidenz-Übersicht aufgenommen.

## 3 Ergebnisse

### 3.1 IQWiG Berichte/G-BA Beschlüsse

---

#### G-BA, 2018 [8].

Richtlinie 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 20. September 2018; veröffentlicht im Bundesanzeiger (BAnz AT 13.12.2018 B7); in Kraft getreten am 14. Dezember 2018

#### Anwendungsgebiet

(...) 15. Balneophototherapie

##### § 1 Indikation

Die unter § 2 genannten Verfahren zur Balneophototherapie dürfen bei Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Psoriasis vulgaris zu Lasten der Gesetzlichen Krankenversicherung als vertragsärztliche Leistungen erbracht werden. Von einem mittelschweren bis schweren Verlauf wird in der Regel bei einem PASI-Score größer 10 ausgegangen. Für Patienten mit primär palmoplantarer Ausprägung gilt dieser Grenzwert bei der Bade-PUVA-Behandlung nicht.

##### § 2 Anerkannte Verfahren

- (1) Die Balneophototherapie kann als Photosoletherapie oder als Bade-PUVA erbracht werden.
- (2) Für die Photosoletherapie stehen die synchrone und die asynchrone Anwendung zur Verfügung. Die synchrone Photosoletherapie besteht aus dem gleichzeitigen Bad in einer 10-prozentigen Tote-Meer-Salzlösung und einer Bestrahlung mit UV-B-Schmalbandspektrum (UV-B 311 nm) unter Verwendung von dafür nach Medizinprodukte-Betreiberverordnung (MPBetreibV) zugelassenen Behandlungssystemen. Bei der asynchronen Photosoletherapie erhält der Patient zuerst ein 20-minütiges Bad mit 25-prozentiger Kochsalzlösung und anschließend die Lichtbehandlung unter Anwendung von UV-Bestrahlungsgeräten mit Breitband-UV-B oder Schmalband-UV-B (311 nm) oder selektiver UV-B (SUP). Die asynchrone Photosoletherapie kann als Vollbad oder als Folienbad durchgeführt werden. Wird die asynchrone Photosoletherapie mit Hilfe einer Folie durchgeführt, liegt der Patient in einer mit warmen Leitungswasser gefüllten Badewanne, von einer Folie umhüllt, in die 4 bis 10 Liter einer 25-prozentigen Kochsalz-Lösung gegossen wurden. Die verwendete Folie muss für das Baden von Menschen in dieser Salzlösung geeignet sein.
- (3) Die Bade-PUVA besteht aus einem Bad von 20 Minuten Dauer in einer lichtsensibilisierenden Lösung unter Verwendung einer für die Bade-PUVA arzneimittelrechtlich zugelassenen 8-Methoxypsoralen-Lösung mit nachfolgender UV-A-Bestrahlung; die hochdosierte selektive UV-A1-Bestrahlung ist hierbei nicht zu verwenden.
- (4) Die Balneophototherapie darf nur in einer ärztlich geleiteten Betriebsstätte erfolgen. Eine nach dem Bad durchzuführende Lichtbehandlung muss unmittelbar im zeitlichen Anschluss an das Bad erfolgen.

### § 3 Häufigkeit und Anzahl der Anwendungen

(1) Bei allen Verfahren zur Balneophototherapie ist eine Behandlungshäufigkeit von 3 bis 5 Anwendungen pro Woche anzustreben. Die Behandlung ist auf höchstens 35 Einzelanwendungen beschränkt (Behandlungszyklus). Ein neuer Behandlungszyklus kann frühestens 6 Monate nach Abschluss eines vorangegangenen Behandlungszyklus erfolgen.

(2) Absatz 1 gilt auch, wenn während der Behandlung ein Wechsel der verschiedenen Formen der Balneophototherapie vorgenommen wird.

### § 4 Eckpunkte zur Qualitätssicherung

(1) Die Leistungen nach § 2 können nur von Fachärzten für Haut- und Geschlechtskrankheiten zu Lasten der Gesetzlichen Krankenversicherung erbracht und abgerechnet werden, die über Kenntnisse, Erfahrungen und Fertigkeiten mit der Lichtbehandlung verfügen.

(2) Im Rahmen der Behandlung sind vom Arzt zu gewährleisten:

- die Aufklärung der Patienten insbesondere auch über unerwünschte Wirkungen (z. B. Entwicklung von Malignomen) und Wechselwirkungen der Behandlung (z. B. Interaktion mit Medikamenten),
- die fachgerechte Durchführung der Bade- und Lichtbehandlung insbesondere im Hinblick auf die Handhabung und Einstellung der Behandlungsgeräte, die Umsetzung des anzuwendenden Behandlungsschemas sowie die Schulung des medizinischen Personals,
- die unmittelbare Erreichbarkeit des Arztes während der Behandlung, die fachgerechte, regelmäßige Wartung der Therapiegeräte inklusive der Kontrolle der Gerätedosimetrie,
- die Durchführung in geeigneten Räumlichkeiten.

### § 5 Dokumentation

Der behandelnde Arzt hat die Ausgangsbefunde (u. a. PASI-Wert) sowie den Behandlungsverlauf, die durchschnittliche Anzahl der Behandlungen pro Woche und Gesamtbehandlungsanzahl zu dokumentieren. Die Dokumentationen sind auf Verlangen den Kassenärztlichen Vereinigungen für Qualitätssicherungsmaßnahmen vorzulegen. (...)

## 3.2 Cochrane Reviews

---

**Sanclemente G et al., 2015 [12].**

Anti-TNF agents for paediatric psoriasis

### **Fragestellung**

To assess the efficacy and safety of anti-TNF agents for the treatment of paediatric psoriasis.

### **Methodik**

#### Population:

- any children (under 18 years old) with a clinical or histopathological diagnosis of chronic plaque psoriasis. This included types of psoriasis where there was an indication for the use of anti-TNF agents, that is children with moderate to severe plaque psoriasis who did not respond to, had a contraindication to, or who did not tolerate other systemic therapies, including ciclosporin, methotrexate, or photochemotherapy using psoralen (PUVA).

#### Intervention/Komparator:

- Any anti-TNF agent (or any agent that acts to block the biological activity of TNF- $\alpha$  at any dosage, administered either orally, subcutaneously, or intravenously, either alone or in combination with additional agents. The considered comparators were:
  - any alternative active treatment (PUVA, narrow-band ultraviolet B, acitretin, methotrexate, ciclosporin A, or any other biologic);
  - placebo; or
  - no treatment.

#### Endpunkte:

- Primär: PASI 75, quality of life, adverse outcomes
- Sekundär: Proportion of participants achieving PASI 50, PASI 90, or both; PGA; BSA; Patient Global Assessment; Psoriasis remission, recurrence, and resource use

#### Recherche/Suchzeitraum:

- up to July 2015

#### Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Approach

### **Ergebnisse**

#### Anzahl eingeschlossener Studien:

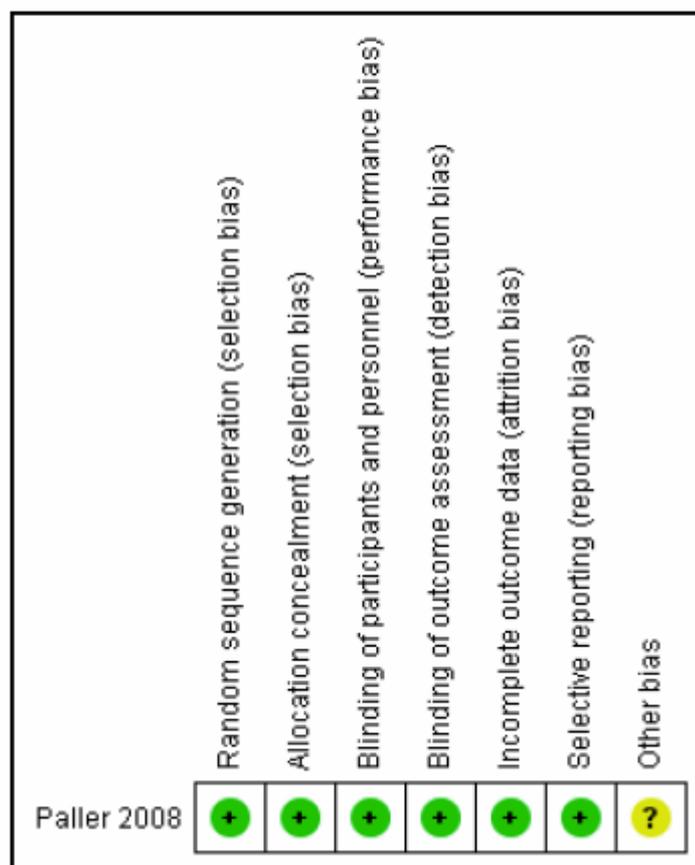
- We included one study with 211 participants (median age 13 years), in which etanercept (dosage ranged from 0.8 to 50mg per kilogram of body weight) was compared to placebo. Follow-up was over a 48-week period.

Charakteristika der Population:

- paediatric psoriasis from 4 to 17 years of age, who must have had stable moderate to severe plaque psoriasis at screening. The median age of enrolled participants was 13 years, and 64% of participants were older than 11 years of age.
- They must also have had a poor response or a contraindication to previous or current treatment with phototherapy or systemic psoriasis therapy (for example, retinoids, methotrexate, or ciclosporin) or poorly controlled psoriasis with topical therapy.

Qualität der Studien:

**Figure 2. Risk of bias summary: review authors' judgements about each risk of bias item for each included study.**



Studienergebnisse:

- At week 12, 57% versus 11% who received etanercept or placebo, respectively, achieved the PASI 75 (risk ratio 4.95, 95% confidence interval (CI) 2.83 to 8.65; high-quality evidence). Absolute risk reduction and the number needed to treat to obtain a benefit with etanercept was 45% (95% CI 33.95 to 56.40) and 2 (95% CI 1.77 to 2.95), respectively.
- The percentage improvement from baseline of the CDLQI scores at week 12 was better in the etanercept group than the placebo group (52.3% versus 17.5%, respectively (P = 0.0001)). Analysis between the groups showed an effect size that was clinically important (mean difference 2.30, 95% CI 0.85 to 3.75; high-quality evidence). However, means, medians, and minimal important difference results and results of the Pediatric Quality of Life

Inventory, Stein Impact on Family Scale, and Harter Self-Perception Profile for Children scores must be interpreted with caution, as they were not prespecified outcomes.

- Three serious adverse events were reported, but they were resolved without sequelae. Deaths or other events such as malignant tumours, opportunistic infections, tuberculosis, or demyelination were not reported in the included study.
- 13% of participants in the placebo group and 53% in the etanercept group had a PGA of clear or almost clear (risk ratio 3.96, 95% CI 2.36 to 6.66; high-quality evidence) at week 12.

#### **Anmerkung/Fazit der Autoren**

This review found only one RCT evaluating the use of this type of biological therapy. Although the risk of publication bias was high, as we included only one industry-sponsored RCT, the risk of allocation, selection, performance, attrition, and selective reporting biases for all outcomes (except for CDLQI) was low, and no short-term serious adverse events were found. We can conclude, based on this single included study, that etanercept seems to be efficacious and safe (at least in the short term) for the treatment of paediatric psoriasis. However, as the GRADE approach refers not to individual studies but to a body of evidence, we shall wait for the results of the ongoing studies in a future update of this review. In addition, future studies should evaluate quality-of-life endpoints established a priori and standardise primary outcome measures such as PASI 75, and should include the PGA as a secondary endpoint. Also, collating and reporting adverse events uniformly is required to better evaluate safety.

#### *Kommentare zum Review*

- As several trials of anti-TNF agents in paediatric psoriasis are ongoing, in future updates of this review we plan to perform metaanalyses if there are sufficient numbers of included studies.

### 3.3 Systematische Reviews

---

#### **Carrascosa JM et al., 2018 [2]**

Effects of etanercept on the patient-perceived results (PROs) in patients with moderate-to severe plaque psoriasis: systematic review of the literature and meta-analysis

#### **Fragestellung**

To evaluate the efficacy of etanercept (ETN) compared with placebo for moderate-to-severe psoriasis regarding patient-reported outcomes (PROs).

#### **Methodik**

##### Population:

- patients with moderate-to-severe plaque psoriasis

##### Intervention:

- etanercept (regardless of the dose, administration intervals, duration of treatment, combination with other treatments)

##### Komparator:

- comparison group using placebo

##### Endpunkte:

- Clinical data of efficacy related to PROs, such as quality of life, depression, anxiety, pruritus, and sleep, regardless of the questionnaire or system, such as a visual analog scale (VAS)

##### Recherche/Suchzeitraum:

- Medline, Embase, Cochrane Library to August 2017

##### Qualitätsbewertung der Studien:

- Jadad scale

#### **Ergebnisse**

##### Anzahl eingeschlossener Studien:

- 12 studies

##### Charakteristika der Population:

- The RCT selected included patients with moderate-to-severe plaque psoriasis, most of them good or very good quality patients. About 80% of the patients were middle-aged males, biologically naïve, although several RCT included a small percentage of patients with previous biological agents. RCT duration ranged from 12 to 86 weeks (including open phases).
- Various RCT used ETN 50mg twice a week during the first 2 weeks and then continued with ETN 50 mg/week. Only those comparing ETN with placebo were selected.
- The most analyzed PRO was quality of life, especially using the Dermatology Life Quality Index (DLQI). Other PROs were the patients' global assessment of their disease, patients'

satisfaction with the treatment, their sleep habits, and variables related to their work environments, etc.

#### Qualität der Studien:

- For nine studies information about quality: 6 studies with a Jadad score of 3, 2 studies with a score of 5 and one studie with a score of 1.

#### Studienergebnisse:

- Compared with placebo, ETN significantly improved quality of life, patient global assessment, pruritus and pain in the short and medium term, fatigue in the short term (although the effect size and differences with placebo are unclear).
- ETN also produces a high patient's satisfaction, which increases over time and is higher compared with placebo and might improve depressive symptoms in the long term.

**Table 1.** Main results of the systematic literature review according to the PROs.

PROs	Instrument/s	Main results	References
Quality of life	DLQI EQ-5D SF-36 Skindex-17	ETN, compared with placebo, significantly improved quality of life in the short and medium term	(16,20,22–26,28,29,31–33)
PGA	Categorical scale (0–4) Categorical scale (0–5) VAS	ETN, compared with placebo, significantly PGA of life in the short and medium term	(23)
Pruritus	Generic numeric scale Specific numeric scale ISI VAS	ETN, compared with placebo, significantly improved pruritus in the short and medium term	(16,29)
Fatigue	FACIT-F	ETN might improve fatigue in the short term, but the effect size and differences with placebo Are unclear	(26,27)
Satisfaction	Categorical scale TMSQ VAS	ETN produces a high patients satisfaction, which increases over time and is higher compared with placebo	(21,29)
Depression, depressive symptoms	HADS BDI PROMIS emotional distress/depression score Ham-D	ETN might improve depressive symptoms also in the long term	(27,29)
Pain	VAS Generic numeric scale SF-36 pain subscale	ETN, significantly improved the pain in the short and medium term more than placebo	(29)

PROs: Patient-reported outcomes; DLQI: Dermatology Life Quality Index; EQ-5D: Euroqol 5 dimensions; SF-36: Short Form 36 items; ETN: etanercept; PGA: patients global assessment; VAS: visual analog scale; ISI: Itch Severity Item; FACIT-F: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue; TSQM: Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication; HADS: Hospital Anxiety and Depression Scale; BDI: Beck Depression Inventory; Ham-D: Hamilton Rating Scale for Depression.

#### **Anmerkung/Fazit der Autoren**

To sum up, this systematic review has revealed ETN efficacy in relation to PROs of patients with moderate-to-severe plaque psoriasis.

The assessment of ETN and other biological drugs impacts on PROs allows for a holistic view of this therapeutic strategy, useful both for healthcare professionals and for other elements of the circuit which are involved in decision-making.

#### *Hinweise zum Review:*

- About 80% of the patients were middle-aged males.

## 3.4 Leitlinien

---

### **Nast A et al., 2017 [10].**

S3-Leitlinie zur Therapie der Psoriasis vulgaris, Update 2017

Siehe auch Nast A et al., 2017 [9] & Gaskins M et al., 2018 [7]

#### **Leitlinienorganisation/Fragestellung**

Allgemeines Ziel der Leitlinie ist es, Ärzten in der Praxis und Klinik eine akzeptierte, evidenzbasierte Entscheidungshilfe für die Auswahl sowie Durchführung einer geeigneten und suffizienten Therapie für Patientinnen und Patienten mit Psoriasis vulgaris zur Verfügung zu stellen. Dabei bezieht sich die Leitlinie auf die Induktionstherapie der leichten bis schweren Psoriasis vulgaris der männlichen und weiblichen Erwachsenen.

#### **Methodik**

##### Grundlage der Leitlinie:

Bei der Darstellung der Therapien wurde eine bewusste Beschränkung auf die aus der Sicht der Experten der Leitliniengruppe besonders relevanten Aspekte vorgenommen. Aspekte, die nicht speziell für eine bestimmte Intervention von Bedeutung sind, sondern der allgemeinen ärztlichen Sorgfaltspflicht entsprechen, wie das Prüfen von Unverträglichkeiten und Allergien gegenüber bestimmten Arzneimitteln, der Ausschluss von Gegenanzeigen u. a., wurden nicht einzeln aufgeführt, sondern als Teil der ärztlichen Sorgfaltspflicht vorausgesetzt.

Die aktuelle Fassung hat eine Gültigkeit bis zum 31. Dezember 2020.

##### Recherche/Suchzeitraum:

- Bis 2016
- Die aktuelle Fassung hat eine Gültigkeit bis zum 31. Dezember 2020.

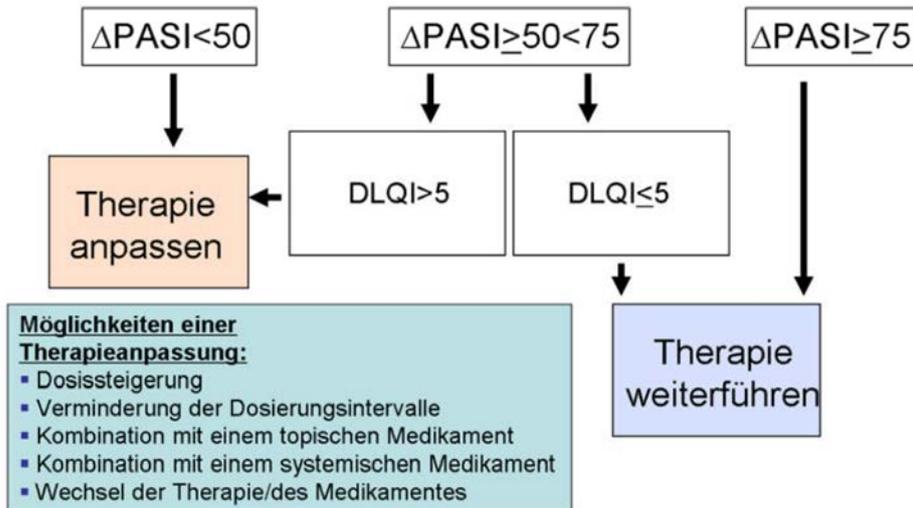
##### LoE und GoR:

- Die im Text formulierten Empfehlungen werden bei ausgewählten Schlüsselempfehlungen grafisch durch die Darstellung der Stärke der Therapieempfehlung unterstützt. Zur Vereinheitlichung und Standardisierung der Empfehlungen wurden folgende Standardformulierungen verwendet:
- ↑↑ wird empfohlen (starke Empfehlung für eine Maßnahme)
- ↑ kann empfohlen werden (Empfehlung für eine Maßnahme)
- → kann erwogen werden (offene Empfehlung)
- ↓ kann nicht empfohlen werden (Empfehlung gegen eine Maßnahme)

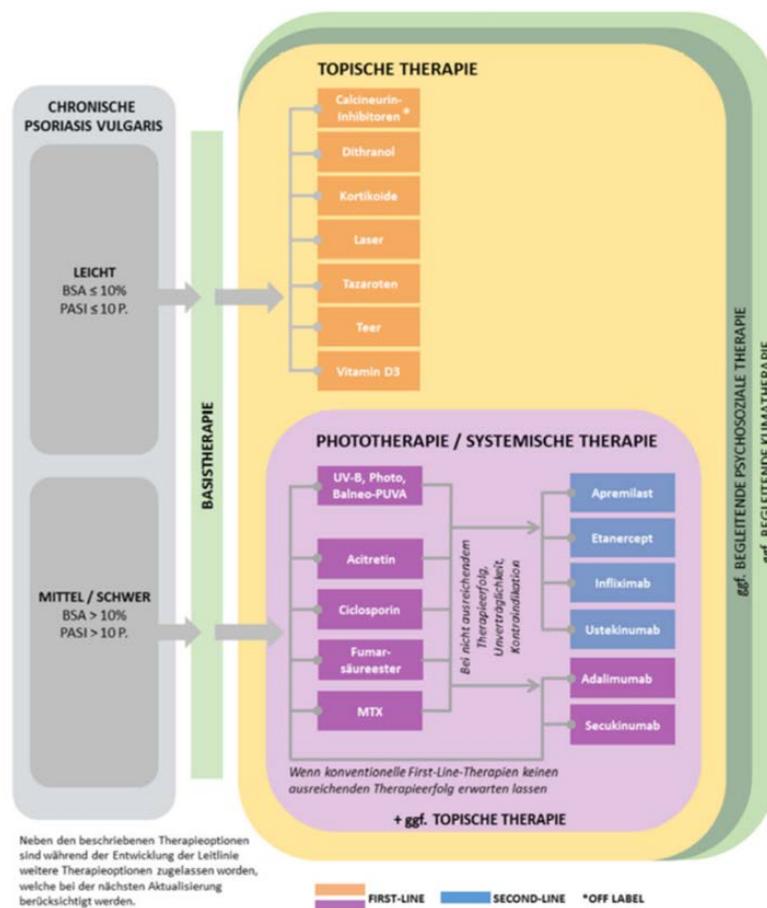
#### **Empfehlungen**

Ein klares Stufenverfahren der Therapieoptionen oder ein strikter klinischer Algorithmus können für die Behandlung der Psoriasis vulgaris derzeit nicht erstellt werden. Die Kriterien zur Auswahl der Therapie sind vielschichtig. Ein individuelles Abwägen und Gewichten einzelner für die Therapieauswahl relevanter Aspekte muss immer vorgenommen werden. Die Entscheidung für oder gegen eine Therapie bleibt eine Einzelfallentscheidung.

Therapieziele der der Behandlung von Psoriasis:



Therapieoptionen: Übersicht der beurteilten Therapieoptionen bei der chronischen Psoriasis vulgaris (die Anordnung der Therapieoptionen ist alphabetisch und stellt keine Wertung dar)



Tabellarische Bewertung zur Einschätzung der systemischen Therapieoptionen:

Wirkstoff	Wirksamkeit <sup>1</sup>	Qualität der Evidenz nach Grade PASI 75 vs. Placebo	Sicherheit / Verträglichkeit bei Induktionstherapie*	Sicherheit / Verträglichkeit bei Erhaltungstherapie*	Praktikabilität (Patient)*	Praktikabilität (Arzt)*
Acitretin**	0/+*	Kein Vergleich verfügbar	+	+	+	++
Adalimumab	+++*	⊕⊕⊕○	++	++	+++	++
Apremilast	+	⊕⊕⊕○	++	++	+++	+++
Ciclosporin	+*	⊕⊕○○	+	+	+++	++
Etanercept	++*	⊕⊕⊕⊕	++	++	+++	++
Fumarate	+*	⊕⊕○○	+	++	++	++
Infliximab	++++	⊕⊕○○	+	++	+++	+/-
Methotrexat	+	⊕⊕○○	+	++	+++	++
Secukinumab	++++	⊕⊕⊕⊕	++	++	+++	++
Ustekinumab	+++	⊕⊕⊕○	++	++	++++	+++

<sup>1</sup> 1 - bis ++++ - Einschätzung der Wirksamkeit unter Berücksichtigung von PASI 75 Ergebnissen

<sup>2</sup> (Placebo und Head-to-Head Studien) sowie Experteneinschätzung

<sup>3</sup> \* Unter Berücksichtigung von Experteneinschätzung

\*\* Für Frauen im gebärfähigen Alter wird eine Therapie mit Acitretin generell nicht empfohlen

## Systemische Therapien

- Acitretin

Therapieempfehlungen		Konsensstärke	Kommentar
Acitretin kann zur Induktionstherapie bei mittelschwerer bis schwerer Psoriasis vulgaris erwogen werden.	→	Konsens	Evidenz- und konsensusbasiert
Acitretin kann bei gebärfähigen Frauen mit Psoriasis vulgaris nicht empfohlen werden.	↓	Starker Konsens	Klinischer Konsensuspunkt

- Adalimumab

Therapieempfehlungen		Konsensstärke	Kommentar
Adalimumab wird zur Induktionstherapie bei mittelschwerer bis schwerer Psoriasis vulgaris empfohlen, vor allem wenn andere Therapieformen keinen ausreichenden Therapieerfolg erwarten lassen, gezeigt haben, unverträglich oder kontraindiziert sind.	↑↑	Starker Konsens	Evidenz- und konsensusbasiert

- Apremilast

Therapieempfehlungen		Konsens- stärke	Kommentar
Apremilast kann zur Induktionstherapie bei mittelschwerer bis schwerer Psoriasis vulgaris empfohlen werden, wenn andere Therapieformen keinen ausreichenden Therapieerfolg gezeigt haben, unverträglich oder kontraindiziert sind.	↑	Starker Konsens	Evidenz- und konsensusbasiert

- Ciclosporin

Therapieempfehlungen		Konsens- stärke	Kommentar
Ciclosporin kann zur Induktionstherapie bei mittelschwerer bis schwerer Psoriasis vulgaris empfohlen werden.	↑	Starker Konsens	Evidenz- und konsensusbasiert
Eine Kombination von Ciclosporin mit topischen Präparaten zur Behandlung bei mittelschwerer bis schwerer Psoriasis vulgaris kann empfohlen werden.	↑	Starker Konsens	Evidenz- und konsensusbasiert

- Etanercept

Therapieempfehlungen		Konsens- stärke	Kommentar
Etanercept kann in der Dosierung von 1 x 50 mg zur Induktionstherapie bei mittelschwerer bis schwerer Psoriasis vulgaris empfohlen werden, wenn andere Therapieformen keinen ausreichenden Therapieerfolg gezeigt haben, unverträglich oder kontraindiziert sind.	↑	Konsens	Evidenz- und konsensusbasiert

- Fumarsäureester

Therapieempfehlungen		Konsens- stärke	Kommentar
Die Behandlung mit Fumarsäureestern kann als Induktionstherapie bei mittelschwerer bis schwerer Psoriasis vulgaris empfohlen werden.	↑	Starker Konsens	Evidenz- und konsensusbasiert



- Infliximab

Therapieempfehlungen		Konsens- stärke	Kommentar
Infliximab wird zur Induktionstherapie bei mittelschwerer bis schwerer Psoriasis vulgaris empfohlen, wenn andere Therapieformen keinen ausreichenden Therapieerfolg gezeigt haben, unverträglich oder kontraindiziert sind.	↑↑	Mehrheit- liche Zu- stimmung	Evidenz- und konsensusbasiert

- Methotrexat

Therapieempfehlungen		Konsens- stärke	Kommentar
MTX kann zur Induktionstherapie bei mittelschwerer bis schwerer Psoriasis vulgaris empfohlen werden.	↑	Starker Konsens	Evidenz- und konsensusbasiert

- Secukinumab

Therapieempfehlungen		Konsens- stärke	Kommentar
Secukinumab wird zur Induktionstherapie bei mittelschwerer bis schwerer Psoriasis vulgaris empfohlen, vor allem wenn andere Therapieformen keinen ausreichenden Therapieerfolg erwarten lassen, gezeigt haben, unverträglich oder kontraindiziert sind.	↑↑	Starker Konsens	Evidenz- und konsensusbasiert

- Ustekinumab

Therapieempfehlungen		Konsens- stärke	Kommentar
Ustekinumab wird zur Induktionstherapie bei mittelschwerer bis schwerer Psoriasis vulgaris empfohlen, wenn andere Therapieformen keinen ausreichenden Therapieerfolg gezeigt haben, unverträglich oder kontraindiziert sind.	↑↑	Starker Konsens	Evidenz- und konsensusbasiert

## Phototherapie

<b>Therapieempfehlung</b>	
<b>UV-B und PUVA werden zur Induktionstherapie bei mittelschwerer und schwerer Psoriasis vulgaris vor allem bei großflächiger Erkrankung empfohlen.</b>	↑↑
<b>Trotz der besseren Wirksamkeit von PUVA im Vergleich zur reinen UV-B-Therapie kann auf Grund der besseren Praktikabilität und auf Grund des geringern Malignitätsrisikos eine Schmalspektrum UV-B-Therapie als Phototherapie der ersten Wahl empfohlen werden.</b>	↑
<b>Der Einsatz des Excimer Lasers kann für die gezielte Behandlung einzelner psoriatischer Plaques empfohlen werden.</b>	↑
<b>Eine Kombination mit topischem Vitamin D<sub>3</sub>-Derivaten kann zur Verbesserung der Ansprechrate empfohlen werden.</b>	↑
<b>Die übliche Kombination mit Dithranol und Kortikoiden kann nur auf Grund klinischer Erfahrung empfohlen werden, nicht aber aufgrund der Datenlage.</b>	↑
<b>Wegen der geringen Praktikabilität und der Assoziation langfristiger unerwünschter Wirkungen mit der kumulativen UV-Dosis kann die Phototherapie nicht für Langzeitbehandlungen empfohlen werden.</b>	↓

Hintergrund: Bezüglich einer Monotherapie erfüllen 35 Studien zur UV-Phototherapie, 40 Studien zur PUVA Therapie sowie neun Studien zu Therapieverfahren mittels Laser die Einschlusskriterien der Leitlinie. Etwa 50 - 75 % aller mit UV-B-Phototherapien behandelten Patienten erreichen eine mindestens 75 %ige Verbesserung des PASI nach vier bis sechs Wochen, häufig wird eine vollständige Erscheinungsfreiheit erzielt (EN 2). Etwa 75 - 100 % aller mit PUVA-Therapie behandelten Patienten erreichen eine mindestens 75 %ige Verbesserung des PASI nach vier bis sechs Wochen, häufig wird eine vollständige Erscheinungsfreiheit erzielt (EN 2). Unter den unerwünschten Wirkungen steht die Dermatitis solaris durch Überdosierung weit im Vordergrund und wird häufig beobachtet. Bei wiederholter oder längerfristiger Anwendung müssen die Folgen hoher kumulativer UV-Dosen bedacht werden wie beispielsweise vorzeitige Hautalterung. Daneben besteht ein kanzerogenes Risiko, das bei oraler PUVA gesichert, für lokale PUVA und UV-B wahrscheinlich ist.

Die Praktikabilität der Therapie wird durch die Bindung räumlicher, finanzieller und personeller / zeitlicher Ressourcen auf ärztlicher Seite sowie durch den hohen zeitlichen Aufwand für den Patienten deutlich eingeschränkt. Für die Phototherapie resultiert ein gutes Kosten-Nutzen-Verhältnis aus der Perspektive der Kostenträger. Zu beachten ist jedoch der möglicherweise erhebliche Kosten- und Zeitaufwand für den Patienten.

## Topische Therapie

- Calcineurin-Inhibitoren

<b>Therapieempfehlung</b>	
<b>Tacrolimus und Pimecrolimus topisch angewendet 1 - 2 x/d können zur Behandlung der Psoriasis vulgaris bei besonderen Lokalisationen der Psoriasisläsionen, wie Gesicht, Intertrigines und Genito-Anal-Bereich, erwogen werden.</b>	→
<b>Eine Anwendung am übrigen Körper kann aufgrund der nicht ausreichenden Datenlage bei vorhandenen Therapiealternativen sowie aufgrund der fehlenden Zulassung nicht empfohlen werden.</b>	↓

- Glukokortikosteroide

<b>Therapieempfehlung</b>	
<b>Eine Induktionstherapie mit topischen Kortikoiden der Wirkstoffklasse III wird bei leichter bis mittelschwerer Psoriasis vulgaris empfohlen.</b>	↑↑
<b>Eine Induktionstherapie mit topischen Kortikoiden der Wirkstoffklasse IV kann unter Abwägung von erhöhter Wirksamkeit und theoretisch erhöhtem Risiko unerwünschter Arzneimittelwirkungen bei leichter bis mittelschwerer Psoriasis vulgaris empfohlen werden.</b>	↑

### *Hiweis zur Leitlinie:*

- Keine gesonderten Empfehlungen für Kinder/Jugendliche

---

### **Armstrong AW et al., 2015 [1].**

Combining biologic therapies with other systemic treatments in psoriasis: evidence-based, best-practice recommendations from the Medical Board of the National Psoriasis Foundation

#### **Leitlinienorganisation/Fragestellung**

“To make evidence-based, best-practice recommendations regarding combining biologics with other systemic treatments, including phototherapy, oral medications, or other biologics, for psoriasis treatment.”

#### **Methodik**

##### Grundlage der Leitlinie:

Grading Skala in Anlehnung an Robinson et al.: Systematic reviews: grading recommendations and evidence quality. Arch Dermatol. 2008; 144(1):97-99.

### Recherche/Suchzeitraum:

- 1/01/1946 bis 18/06/2013 in MEDLINE

### LoE/GoR:

Table 1. Grading for Recommendation and Evidence<sup>a</sup>

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

<sup>a</sup> The grading scale was adapted from the study by Robinson et al.<sup>16</sup>

**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 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.

### Empfehlungen

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, <sup>21</sup> 2008; Gambichler et al, <sup>17</sup> 2011; Park et al, <sup>18</sup> 2013; De Simone et al, <sup>22</sup> 2011; Wolf et al, <sup>23</sup> 2009; Lynde et al, <sup>24</sup> 2012
Adalimumab and phototherapy	2A	B	Bagel, <sup>25</sup> 2011; Wolf et al, <sup>19</sup> 2011
Ustekinumab and phototherapy	2B	C	Wolf et al, <sup>20</sup> 2012

#### Evidenzbasis

<sup>17</sup> 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.

<sup>18</sup> 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.

<sup>19</sup> 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.

<sup>20</sup> 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.

<sup>21</sup> 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.

<sup>22</sup> 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.

<sup>23</sup> 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.

<sup>24</sup> 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.

<sup>25</sup> 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
<b>Biologics and Methotrexate in Combination Therapy</b>			
Etanercept and methotrexate	1	A	Zachariae et al, <sup>26</sup> 2008; Gottlieb et al, <sup>27</sup> 2012; Driessen et al, <sup>29</sup> 2008
Infliximab and methotrexate	2A	B	Dalaker and Bonesrønning, <sup>28</sup> 2009; Goedkoop et al, <sup>30</sup> 2004; Kavanaugh et al, <sup>31</sup> 2007
Adalimumab and methotrexate	2B	C	De Groot et al, <sup>32</sup> 2008
<b>Biologics and Acitretin in Combination Therapy</b>			
Etanercept and acitretin	2A, etanercept plus acitretin similar efficacy to etanercept alone	B	Gisoni et al, <sup>34</sup> 2008; Smith et al, <sup>35</sup> 2008
Infliximab and acitretin	2B, favors combination	C	Smith et al, <sup>35</sup> 2008
Adalimumab and acitretin	2B, favors combination	C	Smith et al, <sup>35</sup> 2008
<b>Biologics and Cyclosporine in Combination Therapy</b>			
Etanercept and cyclosporine	2B	C	Yamauchi and Lowe, <sup>36</sup> 2006; Lee et al, <sup>37</sup> 2010
Adalimumab and cyclosporine	2B	C	Gattu et al, <sup>38</sup> 2009

**Evidenzbasis**

<sup>26</sup> 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.

<sup>27</sup> 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.

<sup>28</sup> 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.

<sup>29</sup> Driessen RJ et al. Etanercept combined with methotrexate for high-need psoriasis. *Br J Dermatol.* 2008;159(2): 460-463.

<sup>30</sup> 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.

<sup>31</sup> 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.

<sup>32</sup> 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, <sup>48</sup> 2012; Heinecke et al, <sup>49</sup> 2013
Etanercept and alefacept	2B	C	Krell, <sup>50</sup> 2006
Etanercept and efalizumab	2B	C	Hamilton, <sup>45</sup> 2008; Adışen et al, <sup>46</sup> 2008; Kitamura et al, <sup>47</sup> 2009
Adalimumab and ustekinumab	2B	C	Heinecke et al, <sup>49</sup> 2013
Infliximab and efalizumab	2B	C	Lowes et al, <sup>44</sup> 2005; Hamilton, <sup>45</sup> 2008

Evidenzbasis

- 44 Lowes MA 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 Adışen 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 Am Acad Dermatol.* 2006;54(6): 1099-1101. *Clinical Review & Education Review Biologic Therapies and Other Psoriasis Treatments* 438

**Hiweis zur Leitlinie:**

- Keine gesonderten Empfehlungen für Kinder/Jugendliche

**European Dermatology Forum (EDF), 2016 [5] & 2017 [4].**

Siehe auch: & Dressler C et al., 2017 [3]

*EDF in cooperation with EADV and IPC*

European S3-Guidelines on the systematic treatment of psoriasis vulgaris.

## **Leitlinienorganisation/Fragestellung**

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.

## **Methodik**

### Grundlage der Leitlinie:

These guidelines are an update of the existing European Psoriasis Guidelines published in 2009. The guidelines have a validity until 31.12.2019. However, an update with respect to new medications will be added before that date.

### Recherche/Suchzeitraum:

- systematische Recherche in Cochrane Library, Medline, Medline In-Process und Embase
- Update 2015 und 2017: An update of the European S3-Guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris – the European Dermatology Forum (EDF) in cooperation with the European Academy of Dermatology and Venereology (EADV) and the International Psoriasis Council (IPC – was published in December 2015 1, 2. In addition to the interventions discussed in the update, the Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) of the European Medicines Agency (EMA) approved apremilast and secukinumab as new treatment options for psoriasis.

### LoE/GoR:

- 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 1)
- 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.

## Empfehlungen

### Apremilast

Recommendation		Strength of consensus	Comment
We suggest apremilast as second-line medication for the induction and long-term treatment.	↑	Strong consensus	Evidence- and consensus-based

### Therapeutic combinations

Recommendation		Strength of consensus	Comments
Acitretin	o	Strong consensus	No evidence available
Adalimumab	o	Strong consensus	No evidence available
Ciclosporin	o	Strong consensus	No evidence available
Etanercept	o	Strong consensus	No evidence available
Fumaric acid esters	o	Strong consensus	No evidence available
Infliximab	o	Strong consensus	No evidence available
Methotrexate	o	Strong consensus	No evidence available of the clinical benefit of this association in patients with chronic plaque psoriasis. A single pharmacokinetic study showed that methotrexate and apremilast can be co-administered without any effect on the pharmacokinetic exposure of either agent.
Secukinumab	o	Strong consensus	No evidence available
Ustekinumab	o	Strong consensus	No evidence available

## Secukinumab

Recommendation		Strength of consensus	Comment
<p>We recommend secukinumab for the induction and long-term treatment.</p> <p>The use as first or second-line* medication should be done taking individual factors and regional regulations into account.</p> <p>* if phototherapy and conventional systemic agents were inadequate in response or if they are contraindicated or not tolerated</p>	↑↑	Consensus  Consensus	Evidence- and consensus-based

Recommendation		Strength of consensus	Comments
Acitretin	o	Strong consensus	No evidence available
Adalimumab	↓	Strong consensus	Expert opinion: increased risk of immunosuppression
Apremilast	o	Strong consensus	No evidence available
Ciclosporin	o	Strong consensus	No evidence available
Etanercept	↓	Strong consensus	Expert opinion: increased risk of immunosuppression
Fumaric acid esters	o	Strong consensus	No evidence available
Infliximab	↓	Strong consensus	Expert opinion: increased risk of immunosuppression
Methotrexate	↑	Strong consensus	Expert opinion: Combination used in rheumatology <sup>22</sup>
Ustekinumab	↓	Strong consensus	Expert opinion: increased risk of immunosuppression

### 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

### Ciclosporin

Recommendation		Strength of consensus	Comment
If a short course for induction treatment is <u>intended</u> we recommend CSA.	↑↑	Strong consensus	Evidence and consensus based
For long-term <u>treatment</u> 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 <u>is needed</u> , 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

#### 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
Methotrexate	↓	Consensus	Expert opinion: increased risk of immunosuppression
Ustekinumab	○	Consensus	No evidence available

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

### 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 formation of ADA and increase trough levels of adalimumab
Ustekinumab	↓	Consensus	Expert opinion: increased risk of immunosuppression

### 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	○	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

### 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

### 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
Adalimuab	↓	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

### Hinweis zur Leitlinie:

- Keine gesonderten Empfehlungen für Kinder/Jugendliche

---

**NICE, 2012 [11].**

*National Institute for Health and Care Excellence (NICE)*

Psoriasis: assessment and management of psoriasis

**Leitlinienorganisation/Fragestellung**

This guideline aims to provide clear recommendations on the assessment and management of psoriasis for all people with psoriasis.

**Methodik**

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)

Recherche/Suchzeitraum:

- bis 8/03/2012, **Update 09/2017**

LoE

- nach GRADE

GoR

- sprachliche Formulierung

Sonstige methodische Hinweise

- The National Clinical Guideline Centre was commissioned by the National Institute for Health and Clinical Excellence to undertake the work on this guideline.
- CoI declared
- nur wenige Empfehlungen speziell für moderate bis schwere Psoriasis formuliert

**Empfehlungen**

Topical therapy

- Offer people with psoriasis topical therapy as first-line treatment.
- 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:
  - 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.

Phototherapy (broad- or narrow-band (UVB) light and PUVA)

- 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.
- Offer alternative second- or third-line treatment when:

- 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.
- Consider psoralen (oral or topical) with local ultraviolet A (PUVA) irradiation to treat palmoplantar pustulosis.
- When considering PUVA for psoriasis (plaque type or localised palmoplantar pustulosis)
- discuss with the person:
  - other treatment options
  - that any exposure is associated with an increased risk of skin cancer (squamous cell carcinoma)
  - that subsequent use of ciclosporin may increase the risk of skin cancer, particularly if they have already received more than 150 PUVA treatments• that risk of skin cancer is related to the number of PUVA treatments.
- Do not routinely offer co-therapy with acitretin when administering PUVA.
- Consider topical adjunctive therapy in people receiving phototherapy with broadband or narrowband UVB who:
  - have plaques at sites that are resistant or show an inadequate response (for example, the lower leg) to phototherapy alone, or at difficult-to-treat or high-need, covered sites (for example, flexures and the scalp), and/or
  - do not wish to take systemic drugs or in whom systemic drugs are contraindicated.
- Do not routinely use phototherapy (narrowband UVB, broadband UVB or PUVA) as maintenance therapy.

#### Systemic non-biological therapy

- Offer systemic non-biological therapy to people with any type of psoriasis if:
  - 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 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**

- Offer methotrexate as the first choice of systemic agent for people with psoriasis who fulfil the criteria for systemic therapy except in the circumstances described in recommendations 1.5.2.4 and 1.5.2.12.
- In people with both active psoriatic arthritis and any type of psoriasis that fulfils the criteria for systemic therapy consider the choice of systemic agent in consultation with a rheumatologist.
- Offer ciclosporin as the first choice of systemic agent for people who fulfil the criteria for systemic therapy 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.
- Consider changing from methotrexate to ciclosporin (or vice-versa) when response to the first-choice systemic treatment is inadequate.
- 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.

### Systemic biological therapy

[...]

#### **Adalimumab in adults**

The recommendations in this section are from Adalimumab for the treatment of adults with psoriasis (NICE technology appraisal guidance 146).

- 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.
- 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 in adults**

The recommendations in this section are from Etanercept and efalizumab for the treatment of adults with psoriasis (NICE technology appraisal guidance 103).

- 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.
- 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 in adults**

The recommendations in this section are from Infliximab for the treatment of adults with psoriasis (NICE technology appraisal guidance 134).

- 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.
- 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.

### **Ixekizumab in adults**

The recommendations in this section are from Infliximab for the treatment of adults with psoriasis (NICE technology appraisal guidance 442).

- Ixekizumab is recommended as an option for treating plaque psoriasis in adults, only if:
  - the disease is severe, as defined by a total Psoriasis Area and Severity Index (PASI) of 10 or more and a Dermatology Life Quality Index (DLQI) of more than 10
  - the disease has not responded to standard systemic therapies, for example, ciclosporin, methotrexate and PUVA (psoralen and long-wave ultraviolet radiation), or these treatments are contraindicated or the person cannot tolerate them, and
  - the company provides the drug with the discount agreed in the patient access scheme.
- Stop ixekizumab treatment at 12 weeks if the psoriasis has not responded adequately. An adequate response is defined as:

- 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 5 point reduction in DLQI from when treatment started.
- When using the PASI, healthcare professionals should take into account skin colour and how this could affect the PASI score, and make the clinical adjustments they consider appropriate.
- When using the DLQI, healthcare professionals should take into account any physical, psychological, sensory or learning disabilities, or communication difficulties, that could affect the responses to the DLQI and make any adjustments they consider appropriate.
- These recommendations are not intended to affect treatment with ixekizumab that was started in the NHS before this guidance was published. People having treatment outside these recommendations may continue without change to the funding arrangements in place for them before this guidance was published, until they and their NHS clinician consider it appropriate to stop.

### **Secukinumab in adults**

The recommendations in this section are from Infliximab for the treatment of adults with psoriasis (NICE technology appraisal guidance 350).

- Secukinumab is recommended, within its marketing authorisation, as an option for treating adults with plaque psoriasis only when:
  - the disease is severe, as defined by a total Psoriasis Area Severity Index (PASI) of 10 or more and a Dermatology Life Quality Index (DLQI) of more than 10
  - the disease has failed to respond to standard systemic therapies, for example, ciclosporin, methotrexate and PUVA (psoralen and long wave ultraviolet radiation), or these treatments are contraindicated or the person cannot tolerate them
  - the company provides secukinumab with the discount agreed in the patient access scheme.
- Secukinumab treatment should be stopped in people whose psoriasis has not responded adequately at 12 weeks. Further treatment cycles are not recommended in these people. 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 5 point reduction in DLQI from when treatment started.
- People whose treatment with secukinumab is not recommended in this NICE guidance, but was started within the NHS before this guidance was published, should be able to continue treatment until they and their NHS clinician consider it appropriate to stop.
- When using the DLQI, healthcare professionals should take into account any physical, sensory or learning disabilities, or communication difficulties, that could affect the responses to the DLQI and make any adjustments they consider appropriate.

### **Ustekinumab in adults**

The recommendations in this section are from Ustekinumab for the treatment of adults with moderate to severe psoriasis (NICE technology appraisal guidance 180).

- 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.
- 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

- 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 for etanercept, ixekizumab and secukinumab, and 16 weeks for adalimumab and ustekinumab; primary failure) or
  - the psoriasis initially responds adequately but subsequently loses this response, (secondary failure) or
  - the first biological drug cannot be tolerated or becomes contraindicated.
- For adults in whom there is an inadequate response to a second biological drug, seek supra-specialist advice from a clinician with expertise in biological therapy.

#### **Psoriasis in children and young people**

- Psoriasis in childhood is less common than adults. It tends to present in later childhood with a median age of onset between 7 and 10 years and an estimated UK prevalence of 0.71%. Since one third of adult patients with psoriasis present before 20 years of age they are an important group to consider in the overall disease management<sup>20</sup>. A positive family history of psoriasis is associated with a reduced age of onset of the disease. Paediatric practice tends to mirror that in adults, and in this guideline, recommendations relate to everyone with psoriasis irrespective of age, unless otherwise stated. The term 'children' refers to those up to 12 years, who become 'young people' thereafter, before merging with the adult population by 18 years of age. Within the recommendation, the term 'people' is used to encompass all ages. Adult and paediatric healthcare teams should work jointly to provide assessment and services to young people with psoriasis. Diagnosis and management should be reviewed throughout the transition process, and there should be clarity about who is the lead clinician to ensure continuity of care.
- Points of particular relevance to the paediatric population include the following:

- Plaque type psoriasis is also the most common form in the paediatric population. Other forms are guttate psoriasis with relapses following infections<sup>326</sup> and in very young children, less than two years of age, napkin psoriasis. This typically affects the inguinal folds and then spreads to involve the trunk and limbs<sup>62</sup>.
- As with any condition occurring in children and young people, psoriasis may impact on the person's psychological and emotional development and educational needs. During adolescence, the impact of psoriasis can be especially challenging when issues around body image and appearance are particularly salient. All these aspects need to be considered in context of the individual, family and carers, and appropriate support provided. There is a lack of data on interventions in children and young people with psoriasis. The GDG agreed to base treatment recommendations on RCTs with extrapolation to children if no separate paediatric evidence was found. Any exceptions to this principle are noted in the LETR tables of the relevant review questions. Note that only two studies<sup>62,295</sup> that specifically addressed psoriasis in children were identified and included in the guideline.
- Psoriasis in children and young people is currently managed as part of the general paediatric dermatology case mix by consultant dermatologists who also care for children. There are no specialised paediatric psoriasis clinics although combined paediatric dermatology and rheumatology clinics are in existence in some centres to manage psoriasis and psoriatic arthritis in children. Due to the drug licensing restrictions, children with relatively mild disease are often referred to secondary care for treatment.
- Most topical agents have licensing restrictions from specific ages and systemic therapies are currently not licensed for the treatment of psoriasis in children of less than 16 years of age apart from Etanercept (the only biological therapy currently licensed for children of less than 16 years of age). Ultimately the prescriber must take responsibility for using drugs outside of their licensed indications but it is important to involve the parents and, if possible the child, in a discussion about risks and potential benefits, especially when considering interventions such as PUVA and systemic drugs. In all discussions with patients about their treatment the clinician should establish that the patient has the capacity<sup>2</sup> to make a fully informed decision about their care, and the ability to understand the potential benefits (and risks) of treatment.
- In the case of children, clinicians would normally involve those with parental responsibility in the clinical decision-making process. Clinicians should also consider the maturity and competence of the child to understand and make decisions about their own care. Children can consent to treatment when they are able to understand the risks and benefits but they cannot legally refuse treatment against their parents' wishes until they are 16 years old. It is important to consider the young person's cognitive developmental stage when discussing the disease and treatment options. Using appropriate terminology will help children and young people participate actively in decision-making.
- As children mature into young people and adults they should be encouraged to take more responsibility for managing their condition. Arrangements for transition to adult care (e.g. joint clinics with adult and paediatric dermatology teams) should be an integral part of the service. The relevant principles are considered in a Department of Health publication<sup>75</sup>.
- When managing psoriasis in children and young people, treatment choice should be carefully considered to avoid or minimise long-term sequelae. This aspect is especially pertinent in relation to phototherapy.

Hinweis: The GDG agreed that in most situations it would be reasonable to extrapolate data from adult populations to children when there was no or little data. Therefore, the GDG agreed to base treatment recommendations on RCTs with extrapolation to children if no separate paediatric evidence was found. Any exceptions to this principle will be noted in the LETR tables

of the relevant review questions. Note that only two studies that specifically addressed psoriasis in children were identified and included in the guideline.

(...) 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.

(...) 38. Do not use very potent corticosteroids in children and young people.

(...) 70. Do not use PUVA when other appropriate treatments are available in:

- people with a personal history of skin cancer or
- people who have already received 150 PUVA treatments or
- children.

(...) 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.

---

### **Fortina AB et al., 2017 [6].**

Treatment of severe psoriasis in children: recommendations of an Italian expert group.

#### **Leitlinienorganisation/Fragestellung**

Recommendations for the systemic treatment of severe pediatric psoriasis.

#### **Methodik**

##### Grundlage der Leitlinie

- Based on evidence obtained from a systematic review of the literature and the consensus opinion of expert dermatologists and pediatricians.
- For each systemic treatment, the grade of recommendation (A, B, C) based on the treatment's approval by the European Medicines Agency for childhood psoriasis and the experts' opinions is discussed (siehe unten)

##### Recherche/Suchzeitraum:

- literature search, encompassing studies published between January 2005 and January 2016, was conducted in Medline, EMBASE, and the Cochrane Library

##### LoE/GoR

- Levels of evidence and grades of recommendations (A–D) (Table 2) were determined according to the Oxford Centre for Evidence-Based Medicine Levels of Evidence

---

1a	Systematic review of RCTs
1b	Individual RCT
2a	Systematic review of cohort studies
2b	Individual cohort study (including low-quality RCT)
3a	Systematic review of case-control studies
3b	Individual case-control study
4	Case series
5	Case reports, expert opinion

---

Adapted from the "Oxford Centre for Evidence-Based Medicine Levels of Evidence" version May 2001

*RCT* randomized controlled trial

---

A	Studies with consistent LoE 1a and/or 1b
B	Studies with consistent LoE 2a, 2b, 3a, or 3b or extrapolations from studies with LoE 1a or 1b
C	Studies with LoE 4 or extrapolations from studies with LoE 2a, 2b, 3a, or 3b
D	Studies with LoE 5 or troublingly inconsistent or inconclusive studies of any level

---

## Empfehlungen

Phototherapy and systemic therapies: **Grade C**. (...) conclude that NB-UVB should not be suggested for toddlers and infants. Clinical experiences in children aged < 8 years are lacking. It should be considered for the treatment of children taking into account the patient's ability to collaborate and it should be used carefully, especially in patients with fair skin.

Retinoids: **Grade C**. Oral retinoids are not approved for the treatment of pediatric psoriasis. There are few studies on this issue and no conclusions can be drawn. Acitretin can be effective in pediatric patients with pustular psoriasis, taking into account the frequently reported side effects. Extreme caution is needed in women of child-bearing potential. Strict, appropriate monitoring for all possible side effects should be performed if treatment with oral retinoids is used.

Cyclosporine: **Grade C**. Cyclosporine A is not approved for pediatric psoriasis. It can be used in selected cases, preferably for a short period, with close monitoring for side effects.

Methotrexate: **Grade C/B**. Methotrexate is not approved for pediatric psoriasis. However, it can be used in all clinical forms and particularly in plaque psoriasis.

Etanercept: **Grade A**. Etanercept is approved by the European Medicines Agency for the treatment of children  $\geq 6$  years with severe, chronic plaque psoriasis after inadequate response to other systemic therapies or phototherapy. It is considered to be a second-line drug in severe plaque psoriasis in children, although no conventional first-line treatments are approved in the pediatric population.

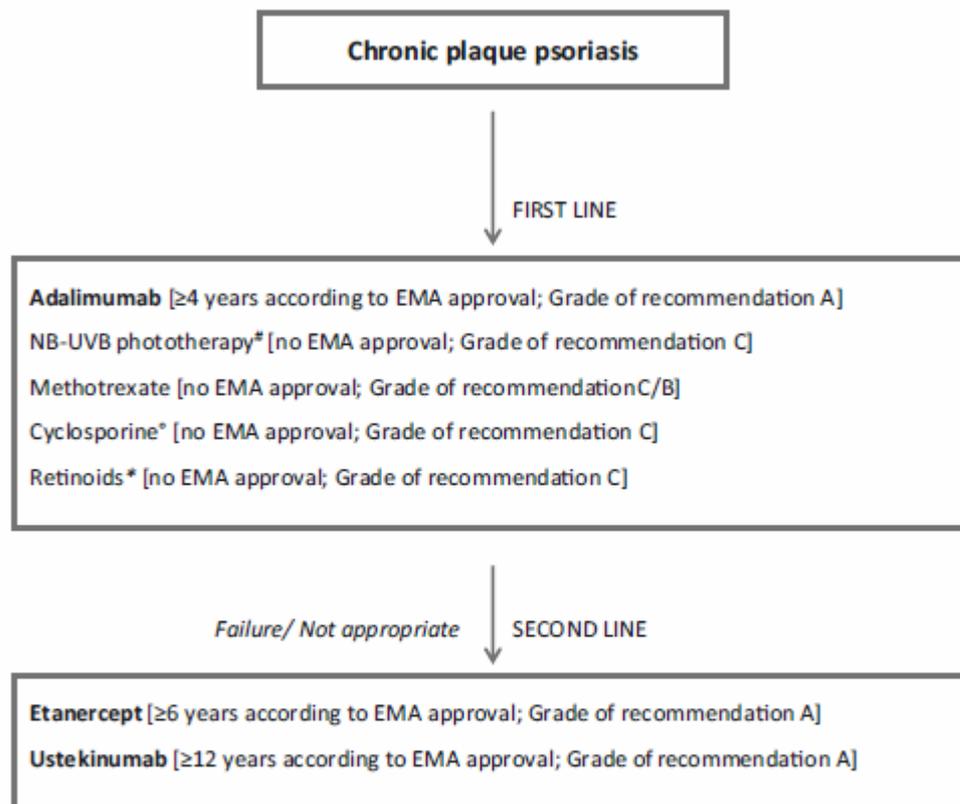
Adalimumab: **Grade A**. Adalimumab is approved by the European Medicines Agency as first-line treatment of severe chronic plaque psoriasis in children from 4 years of age and adolescents who are inappropriate candidates for topical therapy and phototherapy or have had an

inadequate response. It is considered a first-line treatment for severe plaque psoriasis in children.

**Ustekinumab: Grade A.** Ustekinumab has been approved by the European Medicines Agency for the treatment of children  $\geq 12$  years with severe, chronic plaque psoriasis after inadequate response to other systemic treatments or phototherapy. It is considered to be a second-line drug in severe plaque psoriasis in adolescents, although no conventional first-line treatments are approved for use in the pediatric population.

**Infliximab: Grade D.** Infliximab is not approved for the treatment of pediatric psoriasis. A solid conclusion regarding infliximab in the treatment of pediatric psoriasis could not be drawn.

**Algorithm for the systemic treatment and phototherapy of severe chronic plaque psoriasis in children according to the consensus of the expert group and EMA approval**



\*extreme caution in patients with fair skin

\*selected patients-short term treatment

\*extreme caution in females of child-bearing age

## 4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 12 of 12, December 2018) am 20.12.2018

#	Suchfrage
1	[mh Psoriasis]
2	psoriasis:ti,ab,kw
3	#1 or #2
4	#3 with Cochrane Library publication date from Dec 2013 to Dec 2018

### Systematic Reviews in Medline (PubMed) am 20.12.2018

#	Suchfrage
1	psoriasis[mh]
2	psoriasis[tiab]
3	(#1 OR #2) AND (((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic review[pt] OR ((systematic review [ti] OR meta-analysis [pt] OR meta-analysis [ti] OR systematic literature review [ti] OR this systematic review [tw] OR pooling project [tw] OR (systematic review [tiab] AND review [pt]) OR meta synthesis [ti] OR meta-analy*[ti] OR integrative review [tw] OR integrative research review [tw] OR rapid review [tw] OR umbrella review [tw] OR consensus development conference [pt] OR practice guideline [pt] OR drug class reviews [ti] OR cochrane database syst rev [ta] OR acp journal club [ta] OR health technol assess [ta] OR evid rep technol assess summ [ta] OR jbi database system rev implement rep [ta]) OR (clinical guideline [tw] AND management [tw]) OR ((evidence based[ti] OR evidence-based medicine [mh] OR best practice* [ti] OR evidence synthesis [tiab]) AND (review [pt] OR diseases category[mh] OR behavior and behavior mechanisms [mh] OR therapeutics [mh] OR evaluation studies[pt] OR validation studies[pt] OR guideline [pt] OR pmcbook)) OR ((systematic [tw] OR systematically [tw] OR critical [tiab] OR (study selection [tw] OR (predetermined [tw] OR inclusion [tw] AND criteri* [tw]) OR exclusion criteri* [tw] OR main outcome measures [tw] OR standard of care [tw] OR standards of care [tw]) AND (survey [tiab] OR surveys [tiab] OR overview* [tw] OR review [tiab] OR reviews [tiab] OR search* [tw] OR handsearch [tw] OR analysis [ti] OR critique [tiab] OR appraisal [tw] OR (reduction [tw]AND (risk [mh] OR risk [tw]) AND (death OR recurrence))) AND (literature [tiab] OR articles [tiab] OR publications [tiab] OR publication [tiab] OR bibliography [tiab] OR bibliographies [tiab] OR published [tiab] OR pooled data [tw] OR unpublished [tw] OR citation [tw] OR citations [tw] OR database [tiab] OR internet [tiab] OR textbooks [tiab] OR references [tw] OR scales [tw] OR papers [tw] OR datasets [tw] OR trials [tiab] OR meta-analy* [tw] OR (clinical [tiab] AND studies [tiab]) OR treatment outcome [mh] OR treatment outcome [tw] OR pmcbook)) NOT (letter [pt] OR newspaper article [pt])) OR Technical Report[ptyp]) OR ((((((trials[tiab] OR studies[tiab] OR database*[tiab] OR literature[tiab] OR publication*[tiab] OR Medline[tiab] OR Embase[tiab] OR Cochrane[tiab] OR Pubmed[tiab])) AND systematic*[tiab] AND (search*[tiab] OR research*[tiab]))) OR (((((((((((HTA[tiab] OR technology assessment*[tiab] OR technology report*[tiab] OR (systematic*[tiab] AND review*[tiab])) OR (systematic*[tiab] AND overview*[tiab])) OR meta-analy*[tiab] OR (meta[tiab] AND analyz*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analys*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analyt*[tiab])))) OR (((review*[tiab] OR overview*[tiab]) AND ((evidence[tiab] AND based[tiab]))))))))
4	((#3) AND ("2013/12/01"[PDAT] : "3000"[PDAT]) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[mh] AND animals[MeSH:noexp]))

### Leitlinien in Medline (PubMed) am 20.12.2018

#	Suchfrage
1	psoriasis [mh]
2	psoriasis[tiab]
3	(#1 OR #2) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR <i>recommendation</i> *[ti])
4	((#3) AND ("2013/12/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[MeSH] AND animals[MeSH:noexp])) NOT ("The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT ((comment[ptyp] OR letter[ptyp]))

## Referenzen

1. **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.
2. **Carrascosa JM, Rebollo F, Gomez S, De-la-Cueva P.** Effects of etanercept on the patient-perceived results (PROs) in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: systematic review of the literature and meta-analysis. *J Dermatolog Treat* 2018;29(8):806-811.
3. **Dressler C, Rosumeck S, Werner RN, van der Kraaij G, van Lumig P, Wakkee M, et al.** Methods report: European S3-Guideline on the systemic treatment of psoriasis vulgaris - Update Apremilast and Secukinumab - EDF in cooperation with EADV and IPC. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2017;31(12):1964-1977.
4. **European Dermatology Forum (EDF), European Academy of Dermatology and Venereology (EADV), International Psoriasis Council (IPC).** European S3-Guideline on the systemic treatment of psoriasis vulgaris: Update Apremilast and Secukinumab [online]. Zürich (SUI): EDF; 2017. [Zugriff: 09.01.2019]. URL: [https://www.euroderm.org/dam/jcr:ff0149bf-a7a3-49c7-9dc7-e5d435691c49/170721\\_GuidelineEUPsofastUpdate2017-GRADE\(1\).pdf](https://www.euroderm.org/dam/jcr:ff0149bf-a7a3-49c7-9dc7-e5d435691c49/170721_GuidelineEUPsofastUpdate2017-GRADE(1).pdf).
5. **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; 2016. [Zugriff: 09.01.2019]. URL: [https://www.euroderm.org/dam/jcr:d0c615a6-0631-4bf7-9f87-c8f95c21ab9b/European%20S3-Guidelines%20on%20the%20systemic%20treatment%20of%20psoriasis%20\(2\).pdf](https://www.euroderm.org/dam/jcr:d0c615a6-0631-4bf7-9f87-c8f95c21ab9b/European%20S3-Guidelines%20on%20the%20systemic%20treatment%20of%20psoriasis%20(2).pdf).
6. **Fortina AB, Bardazzi F, Berti S, Carnevale C, Di Lernia V, El Hachem M, et al.** Treatment of severe psoriasis in children: recommendations of an Italian expert group. *Eur J Pediatr* 2017;176(10):1339-1354.
7. **Gaskins M, Dressler C, Werner RN, Nast A.** Methods Report: Update of the german S3 guideline for the treatment of psoriasis vulgaris. *J Dtsch Dermatol Ges* 2018;16(5).
8. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie 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 20. September 2018; veröffentlicht im Bundesanzeiger (BAnz AT 13.12.2018 B7); in Kraft getreten am 14. Dezember 2018 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2018. [Zugriff: 09.01.2018]. URL: <https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1714/MVV-RL-2018-09-20-iK-2018-12-14.pdf>.
9. **Nast A, Amelunxen L, Augustin M, Boehncke WH, Dressler C, Gaskins M, et al.** S3-Leitlinie zur Therapie der Psoriasis vulgaris. Appendix: „Topische Therapie, Phototherapie, Sonstige Therapien, Schnittstellendefinition“; Fortbestand der Empfehlungen vom Update 2011 [online]. AWMF-Registernr. 013-001. Berlin (GER): Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften; 2017. [Zugriff: 09.01.2019]. URL: [http://www.awmf.org/fileadmin/user\\_upload/Leitlinien/013\\_D\\_Dermatologische\\_Ges/013-001a\\_S3\\_Therapie\\_Psoriasis-vulgaris\\_2018-02.pdf](http://www.awmf.org/fileadmin/user_upload/Leitlinien/013_D_Dermatologische_Ges/013-001a_S3_Therapie_Psoriasis-vulgaris_2018-02.pdf).
10. **Nast A, Amelunxen L, Augustin M, Boehncke WH, Dressler C, Gaskins M, et al.** S3-Leitlinie zur Therapie der Psoriasis vulgaris; Update 2017 [online]. AWMF-Registernr. 013-

001. Berlin (GER): Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften; 2017. [Zugriff: 09.01.2019]. URL: [http://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/013-001I\\_S3\\_Therapie\\_Psoriasis-vulgaris\\_2017-12.pdf](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/013-001I_S3_Therapie_Psoriasis-vulgaris_2017-12.pdf).
11. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE)**. Psoriasis: assessment and management of psoriasis [online]. 09.2017. London (GBR): NICE; 2012. [Zugriff: 09.01.2019]. (Clinical Guideline; Band 153). URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg153/evidence/full-guideline-188351533>.
12. **Sancllemente G, Murphy R, Contreras J, García H, Bonfill CX**. Anti-TNF agents for paediatric psoriasis. Cochrane Database of Systematic Reviews [online]. 2015(11):Cd010017. URL: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD010017.pub2/abstract>.

## Anhang

**Tabelle 1:** EDF, 2015 [5]: Table 1: Strength of recommendations: wording, symbols and implications

<b>Strength</b>	<b>Wording</b>	<b>Symbols</b>	<b>Implications</b>
<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.