

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Ixekizumab (Taltz[®])

Lilly Deutschland GmbH

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 24.02.2017

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	6
1.1 Administrative Informationen.....	7
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	8
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	10
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie	12
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	14
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	24
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	27
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	32

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	7
Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens.....	7
Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	7
Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	8
Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	10
Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	11
Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	12
Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	18
Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	25
Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	26
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	27
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	27
Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	28
Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	29
Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	30

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AESI	Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse (Adverse Event of Special Interest)
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
BSA	Körperoberfläche (Body Surface Area)
DLQI	Dermatology Life Quality Index
EQ-5D	Lebensqualitäts-Fragebogen der EuroQol mit 5 Dimensionen
FAE	Fumarsäureester
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
IL	Interleukin
IXE	Ixekizumab
KI	Konfidenzintervall
MTX	Methotrexat
NAPPA-CLIN	Nail Assessment in Psoriasis and Psoriatic Arthritis - Clinical Assessment of Severity
NAPPA-PBI	Nail Assessment in Psoriasis and Psoriatic Arthritis - Patient Benefit Index
NAPPA-QoL	Nail Assessment in Psoriasis and Psoriatic Arthritis - Quality of Life
NAPSI	Nail Psoriasis Severity Index
NB	Schmalband (Narrow band)
NRS	Numeric Rating Scale
PASI	Psoriasis Area and Severity Index
PBI	Patient Benefit Index
PCS	Physical Component Summary (des SF-36)
RR	Relatives Risiko
pU	Pharmazeutischer Unternehmer
PUVA	Psoralen und Ultraviolett A Licht
RCT	Randomized Controlled Trial
RD	Risikodifferenz
RMP	Risk-Management-Plan
SF-36	36-Item Short Form Health Survey

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TB	Tuberkulose
TNF- α	Tumornekrosefaktor alpha
UE	Unerwünschtes Ereignis
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
VAS	Visuelle Analogskala
ZVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei ggf. mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Abbildungen oder Tabellen verwenden, sind diese im Abbildungs- bzw. Tabellenverzeichnis aufzuführen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

1.1 Administrative Informationen

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-3) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Lilly Deutschland GmbH
Anschrift:	Werner-Reimers Straße 2-4 61352 Bad Homburg Deutschland

Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens

Name:	Lisa Menne
Position:	Market Access Strategy Manager
Adresse:	Werner-Reimers Straße 2-4 61352 Bad Homburg Deutschland
Telefon:	+49 (0)6172 273 2366
Fax:	+49 (0)6172 273 2522
E-Mail:	menne_lisa@lilly.com

Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Eli Lilly Nederland B.V.
Anschrift:	Papendorpseweg 83 3528 BJ Utrecht Niederlande

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

Geben Sie in Tabelle 1-4 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.1)

Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Ixekizumab
Handelsname:	Taltz®
ATC-Code:	L04AC13

Beschreiben Sie zusammenfassend (maximal 1500 Zeichen) den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Beschreiben Sie dabei auch, ob und inwieweit sich der Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels vom Wirkmechanismus anderer bereits in Deutschland zugelassener Arzneimittel unterscheidet. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.2)

Ixekizumab ist ein rekombinanter, humanisierter, monoklonaler IgG4-Antikörper, der spezifisch und mit hoher Affinität an Interleukin-17A (IL-17A) bindet und dieses neutralisiert.

Nach heutigem Erkenntnisstand beruht das Entzündungsgeschehen in der Psoriasis wesentlich auf der Aktivität von IL-17A und IL-17-F. Ixekizumab inhibiert hochselektiv die Aktivität des Homodimers IL-17A/A und des Heterodimers IL-17A/F, ohne weitere immunologische Funktionen der TH₁₇-Zellen zu beeinträchtigen.

Wie in einer Phase 1 Studie gezeigt, reduziert Ixekizumab die Keratinozyten-Proliferation, Epidermisdicke und Zellhyperplasie und verringert die Infiltration der Dermis mit T-Zellen und dendritischen Zellen.

Ixekizumab grenzt sich aufgrund seines hochspezifischen Wirkmechanismus von den konventionellen systemischen Therapien und dem Phosphodiesterase-Hemmer Apremilast ab.

Des Weiteren unterscheidet sich Ixekizumab von den Biologika Adalimumab, Infliximab und Etanercept, da diese als TNF- α -Inhibitoren auf einer übergeordneten Ebene der Signalkaskade wirken. Auch Ustekinumab, ein IL-12/23-Inhibitor, greift auf anderer Ebene in das Entzündungsgeschehen ein.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Secukinumab bindet wie Ixekizumab IL-17A, allerdings sind die biochemischen und pharmakologischen Eigenschaften der beiden Antikörper unterschiedlich, z.B. hinsichtlich der erheblich höheren Affinität von Ixekizumab an IL-17A im Vergleich zu Secukinumab. Dies resultiert unter anderem in einem unterschiedlichen Anwendungsschema mit jeweils nur einer Ixekizumab-Injektion pro Verabreichungszeitpunkt.

Insgesamt zeichnet sich Ixekizumab aufgrund des zielgerichteten Wirkmechanismus durch eine hohe Wirksamkeit und gute Verträglichkeit aus.

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)

Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie in Frage kommen ^b .	25. April 2016	
<p><i>Teilanwendungsgebiet A: Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische und/oder Phototherapie geeignet sind^c.</i></p> <p><i>Teilanwendungsgebiet B: Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die auf andere systemische Therapien einschließlich Ciclosporin, Methotrexat oder PUVA (Psoralen und Ultraviolett A Licht) nur unzureichend angesprochen haben, oder bei denen eine Kontraindikation oder Unverträglichkeit gegenüber solchen Therapien vorliegt^c.</i></p>		A B
<p>a: Angabe „A“ bis „Z“. b: Indikation gemäß Zulassung. c: Teilanwendungsgebiet für die vorliegende Frühe Nutzenbewertung.</p>		

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Kein weiteres Anwendungsgebiet.	Nicht zutreffend.

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-7 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Teilanwendungsgebiet A	Fumarsäureester oder Ciclosporin oder Methotrexat oder Phototherapie (Balneophototherapie, orale PUVA, Schmalband UV-B [311 nm]) unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus.
B	Teilanwendungsgebiet B	Adalimumab oder Infliximab oder Ustekinumab .

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.
Fettgedruckte zweckmäßige Vergleichstherapien entsprechen den aktiven Komparatoren in den klinischen Studien, welche für die vorliegende Frühe Nutzenbewertung herangezogen wurden.

Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)

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

Für die vorliegende Frühe Nutzenbewertung wurde die Zielpopulation der Indikation in zwei Teilanwendungsgebiete A und B (siehe Tabelle 1-5) aufgeteilt; jeder Teilpopulation wurde eine entsprechende zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) zugeordnet.

Gemäß Niederschrift zum Beratungsgespräch vom 8. Juni 2015 und einer Aktualisierung in Folge einer Neubewertung am 17. Mai 2016 legte der G-BA

- für das Teilanwendungsgebiet A Fumarsäureester oder Ciclosporin oder Methotrexat oder Phototherapie (Balneophototherapie, orale PUVA, Schmalband UV-B [311 nm]) unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus,

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

- und für das Teilanwendungsgebiet B Adalimumab oder Infliximab oder Ustekinumab

fest (siehe Tabelle 1-7).

Lilly folgte mit der Wahl von Fumarsäureestern und Methotrexat für das Teilanwendungsgebiet A und von Ustekinumab für das Teilanwendungsgebiet B der Festlegung des G-BA.

Teilanwendungsgebiet A: Sowohl Fumarsäureester als auch Methotrexat sind für die Langzeittherapie geeignet und werden als solche in der klinischen Praxis regelhaft angewendet. Die Wahl der ZVT wird durch Leitlinien und die aktuellen Versorgungsdaten aus Deutschland unterstützt.

Teilanwendungsgebiet B: Ustekinumab wurde als aktiver Komparator gewählt, da dieser Antikörper eines der wirksamsten Biologika für die Behandlung der mittelschweren bis schweren Psoriasis darstellt, er in Deutschland in den Leitlinien entsprechend dargestellt und sehr häufig eingesetzt wird.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)

Die Frühe Nutzenbewertung basiert

- für das Teilanwendungsgebiet A auf der multizentrischen, nationalen, randomisierten, offenen, 3-armigen, parallelen Phase 3b Studie RHBZ mit verblindeter Erhebung der klinischen Endpunkte zum Vergleich von Ixekizumab gegenüber Fumarsäureestern und Methotrexat,
- und für das Teilanwendungsgebiet B auf der multizentrischen, internationalen, randomisierten, doppelblinden, 2-armigen, parallelen Phase 3b IXORA-S Studie (RHBS) zum Vergleich von Ixekizumab gegenüber Ustekinumab.

Es werden im Folgenden die Ergebnisse solcher Endpunkte zusammengefasst, die statistisch signifikante (5%-Niveau) und klinisch relevante Behandlungsarm-Unterschiede ergaben.

Klinische Relevanz wurde entweder über validierte Responsekriterien oder über standardisierte Mittelwertdifferenzen (Hedges' g) unter Berücksichtigung einer Irrelevanzschwelle von 0,2 gemäß IQWiG definiert.

Die Endpunkte wurden mittels folgender Messinstrumente/Variablen erhoben: Psoriasis Area and Severity Index (PASI), betroffene Körperoberfläche (BSA), Juckreiz Numeric Rating Scale (NRS), Nail Assessment in Psoriasis and Psoriatic Arthritis (NAPPA), Nail Psoriasis Severity Index (NAPSI), Hautschmerzen visuelle Analogskala (VAS), Patient Benefit Index (PBI), EQ-5D VAS, SF-36, Dermatology Life Quality Index (DLQI), binäre Fragen zu Gesichts- und Halsbeteiligung und Beteiligung des Genitalbereichs, Sicherheit.

Die vorliegende Frühe Nutzenbewertung für Patienten des Teilanwendungsgebiets A und B basiert jeweils auf den Woche 24-Daten aus der RHBZ bzw. IXORA-S Studie.

Teilanwendungsgebiet A (RHBZ Studie)

Bis zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung verstarb kein Studienpatient.

Ixekizumab vs. Fumarsäureester

In Woche 24 waren die Anteile der Patienten mit Erreichen eines PASI 75, 90 und 100 (entsprechend einer mindestens 75, 90 bzw. 100%igen Reduktion der Schwere der Psoriasis) im Ixekizumab (IXE)-Arm signifikant größer als im Fumarsäureester (FAE)-Arm (PASI 75: RR = 4,08; 95% KI [2,46; 6,77]; $p < 0,001$; PASI 90: RR = 8,60; 95% KI [3,69; 20,04]; $p < 0,001$; PASI 100: RR = 11,00; 95% KI [2,72; 44,50]; $p < 0,001$).

Auch der mittlere prozentuale Anteil der betroffenen Körperoberfläche (BSA) nahm unter Ixekizumab signifikant stärker ab als unter Fumarsäureestern (Differenz $\Delta = -15,38\%$; $p < 0,001$).

Für Patienten mit einem Juckreiz NRS Score ≥ 4 zu Baseline (Itch NRS Population) zeigte im IXE-Arm ein signifikant größerer Anteil der Patienten eine Reduktion des Juckreizes als im FAE-Arm (RR = 2,83; 95% KI [1,74; 4,60]; $p < 0,001$). Auch nahm der mittlere VAS Score für Hautschmerzen gegenüber Baseline unter Ixekizumab signifikant stärker ab als unter Fumarsäureester (Differenz $\Delta = -26,62$; $p < 0,001$).

Sowohl in der Face/Neck Ps Population, die Patienten mit bestehender Psoriasis im Gesicht und/oder am Hals zu Baseline enthält, als auch in der Genital Ps Population, die Patienten mit bestehender Psoriasis im Genitalbereich zu Baseline umfasst, erreichte in Woche 24 unter Ixekizumab jeweils ein signifikant größerer Anteil der Patienten eine Erscheinungsfreiheit von Gesicht und Hals bzw. des Genitalbereichs als unter Fumarsäureestern (Gesicht und Hals: RR = 3,09; 95% KI [1,73; 5,54]; $p < 0,001$; Genitalbereich: RR = 2,91; 95% KI [1,52; 5,58]; $p < 0,001$).

In der Nail Ps Population mit Patienten mit Nagelbefall zu Baseline zeigte sich von Baseline bis Woche 24 im IXE-Arm eine signifikant stärkere Abnahme des mittleren NAPPA-CLIN Scores für die psoriatische Nagelbeteiligung im Vergleich zum FAE-Arm (Differenz $\Delta = -6,43$; $p < 0,001$). Der mittlere NAPPA-PBI Score zum patientenrelevanten Therapienutzen bezogen auf die psoriatische Nagelbeteiligung war im IXE-Arm signifikant höher als im FAE-Arm (Differenz $\Delta = 1,99$; $p = 0,002$).

Auch der Anteil der Patienten mit Erreichen eines patientenrelevanten minimalen Therapienutzens, definiert als PBI Gesamtscore ≥ 1 , war im IXE-Arm signifikant größer als im FAE-Arm (RR = 2,14; 95% KI [1,29; 3,57]; $p = 0,003$). Dies bedeutet, dass Patienten unter Ixekizumab ihre anfangs gesteckten Behandlungsziele in größerem Maße als unter Fumarsäureestern erreichten.

Von Baseline bis Woche 24 nahm der mittlere EQ-5D VAS Score unter Ixekizumab signifikant stärker zu als unter Fumarsäureestern (Differenz $\Delta = 10,82$; $p = 0,002$), indikativ für eine stärkere Verbesserung des Gesundheitszustands.

Eine Verbesserung der generischen gesundheitsbezogenen Lebensqualität in Woche 24 wurde für einen signifikant größeren Anteil der Patienten im IXE- als im FAE-Arm in den SF-36 Summenscores psychische (MCS) und körperliche (PCS) Gesundheit beobachtet

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

(MCS: RR = 2,73; 95% KI [1,53; 4,87]; $p < 0,001$; PCS: RR = 3,50; 95% KI [1,76; 6,97]; $p < 0,001$; Minimal Important Difference [MID] für MCS $\geq 3,0$ und PCS $\geq 2,5$).

Auch der Anteil der Patienten mit Erreichen eines DLQI 0 oder 1, welcher eine kaum oder nicht beeinträchtigte krankheitsspezifische gesundheitsbezogene Lebensqualität anzeigt, war im IXE-Arm signifikant größer als im FAE-Arm (RR = 4,25; 95% KI [2,17; 8,32]; $p < 0,001$). Zusätzlich zeigte sich ein signifikanter Behandlungsarm-Unterschied in der mittleren Abnahme des NAPPA-QoL Global Scores zugunsten von Ixekizumab (Differenz $\Delta = -0,72$; $p < 0,001$).

Bis Woche 24 waren die Anteile der Patienten mit unerwünschten Ereignissen (UE) und mit schwerwiegenden UE (SUE) im IXE-Arm numerisch kleiner als im FAE-Arm. Der Anteil der Patienten, welche die Behandlung wegen UE abbrachen, war im IXE-Arm signifikant niedriger als im FAE-Arm (RR = 0,10; 95% KI [0,02; 0,39]; $p < 0,001$).

Von den UE von besonderem Interesse (AESI)/konsolidierten Begriffen jeglichen Grades (Häufigkeit ≥ 4 Patienten in jeglichem Behandlungsarm) wurden erwartungsgemäß signifikante Behandlungsarm-Unterschiede für Reaktionen an der Injektionsstelle zuungunsten von Ixekizumab beobachtet (RD = 0,17; 95% KI [0,07; 0,27]; $p = 0,003$), da Fumarsäureester oral verabreicht wurden. Die Ereignisse im IXE-Arm waren überwiegend mild und traten vor allem zu Beginn der Behandlung auf.

Infektionen traten bei einem statistisch signifikant größeren Anteil der Patienten im IXE- als im FAE-Arm auf (RR = 2,06; 95% KI [1,24; 3,43]; $p = 0,003$). Die Infektionen im IXE-Arm waren überwiegend milder Ausprägung; von den Infektionen war die Nasopharyngitis im IXE- und FAE-Arm am häufigsten (38,9% vs. 17,3%). Der Behandlungsarm-Unterschied kann durch die längere Exposition unter Ixekizumab im Vergleich zu Fumarsäureestern erklärt werden.

Für gastrointestinale UE ergab sich ein signifikanter Vorteil zugunsten von Ixekizumab (RR = 0,12; 95% KI [0,04; 0,31]; $p < 0,001$); die gastrointestinalen UE waren im IXE-Arm ausnahmslos mild ausgeprägt, im FAE-Arm waren ca. die Hälfte der Ereignisse moderat oder schwer.

Ixekizumab vs. Methotrexat

Die Anteile der Patienten mit Erreichen eines PASI 75, 90 und 100 in Woche 24 waren im IXE-Arm signifikant größer als im Methotrexat (MTX)-Arm (PASI 75: RR = 1,29; 95% KI [1,06; 1,56]; $p = 0,014$; PASI 90: RR = 2,05; 95% KI [1,43; 2,94]; $p < 0,001$; PASI 100: RR = 3,14; 95% KI [1,47; 6,74]; $p = 0,002$).

In der Nail Ps Population war der mittlere NAPPA-PBI im IXE-Arm in Woche 24 signifikant höher als im MTX-Arm (Differenz $\Delta = 1,70$; $p = 0,006$), indikativ für das Erreichen eines höheren patientenrelevanten Therapienutzens bezogen auf die psoriatische Nagelbeteiligung unter Ixekizumab.

Hinsichtlich der krankheitsspezifischen gesundheitsbezogenen Lebensqualität war der Anteil der Patienten mit Erreichen eines DLQI 0 oder 1 im IXE-Arm signifikant größer als im MTX-Arm (RR = 1,70; 95% KI [1,14; 2,54]; p = 0,012).

Bis Woche 24 ergab der Vergleich des IXE- und MTX-Arms ähnliche Anteile der Patienten mit UE, SUE und Abbruch der Behandlung wegen UE.

Von den AESI wurden erwartungsgemäß Reaktionen an der Injektionsstelle im IXE-Arm beobachtet, welche unter Methotrexat aufgrund der oralen Verabreichung nicht auftraten (RD = 0,17; 95% KI [0,07; 0,27]; p = 0,003). Die Reaktionen an der Injektionsstelle im IXE-Arm waren überwiegend mild und traten vor allem zu Beginn der Behandlung auf.

Gastrointestinale UE traten bei einem signifikant kleineren Anteil der Patienten im IXE-Arm als im MTX-Arm auf (RR = 0,24; 95% KI [0,09; 0,67]; p = 0,003). Im IXE-Arm wurden ausschließlich milde gastrointestinale UE beobachtet, dagegen zeigte im MTX-Arm ca. die Hälfte der Patienten ein moderates oder schweres Ereignis.

Teilanwendungsgebiet B (IXORA-S Studie)

Ixekizumab vs. Ustekinumab

Bis zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung verstarb kein Studienpatient.

In Woche 24 war der Anteil der Patienten mit Erreichen eines PASI 75 im IXE-Arm signifikant größer als im Ustekinumab (UST)-Arm (RR = 1,12; 95% KI [1,02; 1,22]; p = 0,015). Deutlich größere Behandlungsarm-Unterschiede zugunsten von Ixekizumab ergaben sich für den PASI 90 (RR = 1,42; 95% KI [1,21; 1,63]; p < 0,001) und PASI 100 (RR = 2,20; 95% KI [1,46; 2,95]; p = 0,001).

In der Itch NRS Population wies ein signifikant größerer Anteil der Patienten im IXE-Arm eine Reduktion des Juckreizes um ≥ 4 Punkte auf als im UST-Arm in Woche 24 (RR = 1,18; 95% KI [1,03; 1,34]; p = 0,018).

In der Population von Patienten mit Nagelbefall zu Baseline (Nail Ps Population) nahm der mittlere NAPSIScore in Woche 24 gegenüber Baseline unter Ixekizumab signifikant stärker ab als unter Ustekinumab (Differenz $\Delta = -6,70$; p < 0,001). Zudem war der Anteil der Patienten mit Erreichen eines NAPSIScore = 0, entsprechend einer Freiheit von psoriasischer Nagelbeteiligung, unter Ixekizumab signifikant größer als unter Ustekinumab (RR = 2,28; 95% KI [1,27; 3,29]; p = 0,012).

Hinsichtlich der generischen gesundheitsbezogenen Lebensqualität erreichte in Woche 24 ein signifikant größerer Anteil der Patienten im IXE-Arm eine Verbesserung im SF-36 PCS ($\geq 2,5$) als im UST-Arm (RR = 1,41; 95% KI [1,06; 1,75]; p = 0,021). Auch für das Erreichen einer nicht oder kaum beeinträchtigten krankheitsspezifischen gesundheitsbezogenen Lebensqualität (DLQI 0 oder 1) wurde ein signifikanter Vorteil zugunsten von Ixekizumab im Vergleich zu Ustekinumab beobachtet (RR = 1,26; 95% KI [1,02; 1,50]; p = 0,030).

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Bis Woche 24 waren die Anteile der Patienten mit jeglichem UE bzw. SUE im IXE-Arm numerisch kleiner als im UST-Arm (UE: 69,60% vs. 75,30%; SUE: 2,20% vs. 3,00%). Bis Woche 24 brachen 2 (1,50%) Patienten im IXE- und 1 (0,60%) Patient im UST-Arm die Behandlung wegen UE ab.

Von den prädefinierten AESI jeglichen Grades mit einer Inzidenz ≥ 4 Patienten in jeglichem Behandlungsarm trat für Reaktionen an der Injektionsstelle ein signifikanter Behandlungsarm-Unterschied zuungunsten von Ixekizumab auf (RR = 24,59; 95% KI [3,34; 180,90]; $p < 0,001$). Im IXE-Arm waren die Reaktionen an der Injektionsstelle vorwiegend mild. Bei keinem Patienten im IXE-Arm und bei einem Patienten im UST-Arm traten schwere Reaktionen an der Injektionsstelle auf. Im Laufe der Behandlung mit Ixekizumab nahm die Häufigkeit des Auftretens von Reaktionen an der Injektionsstelle ab.

Geben Sie in Tabelle 1-8 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Teilanwendungsgebiet A	ja
B	Teilanwendungsgebiet B	ja
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“.		

Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Das Ziel einer Psoriasis Therapie besteht laut Leitlinie im Erreichen einer möglichst vollständigen Erscheinungsfreiheit, also der weitest gehenden Abwesenheit von kutanen Symptomen der Psoriasis. Auch für Patienten stellt dies den wichtigsten Behandlungserfolg

dar. Darüber hinaus soll die Beeinträchtigung der Lebensqualität auf ein Minimum reduziert werden. Insbesondere sollte auch für schwer behandelbare Körperregionen, die durch ihre Lokalisation besonders zur Stigmatisierung der Patienten beitragen (z.B. Gesicht, Fingernägel, Genitalbereich), eine klinisch relevante Verbesserung erreicht werden.

Über beide Teilanwendungsgebiete A und B (entsprechend der Gesamtheit der Population des Zulassungstextes) erzielt Ixekizumab gegenüber jeder jeweiligen ZVT Fumarsäureester, Methotrexat bzw. Ustekinumab eine bislang nicht erreichte, anhaltende Reduktion (PASI 75 und 90) bis hin zur Freiheit von psoriatischen Läsionen (PASI 100, entsprechend einer Remission gemäß G-BA). Mit Ixekizumab wird somit für einen großen Anteil der Patienten das Erreichen einer nahezu vollständigen oder vollständigen Erscheinungsfreiheit zu einem realistischen Behandlungsziel. Außerdem bewirkt Ixekizumab eine klinisch relevante Verringerung des Juckreizes, was für betroffene Patienten einen ähnlich hohen Stellenwert einnimmt wie die Verbesserung des Hautbildes. Signifikant der ZVT überlegen ist Ixekizumab auch hinsichtlich der Verringerung der psoriatischen Nagelbeteiligung und anderer Psoriasis Symptome. Zusätzlich profitieren signifikant mehr Patienten dermaßen von einer Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, dass sie sich durch ihre Krankheit kaum oder gar nicht mehr beeinträchtigt fühlen. Diese Behandlungserfolge unter Ixekizumab wurden bei insgesamt guter Verträglichkeit erreicht.

Im Folgenden werden getrennt nach Teilanwendungsgebiet und jeweiliger ZVT die Zusatznutzen abgeleitet.

Teilanwendungsgebiet A (RHBZ Studie)

Die Bewertung des Zusatznutzens von Ixekizumab im Teilanwendungsgebiet A erfolgte gegenüber Fumarsäureestern und Methotrexat. Die Ergebnisse basieren auf der RHBZ Studie. Bei der RHBZ Studie handelt es sich um eine methodisch hochwertige RCT; damit lassen sich die Ergebnisse der Evidenzstufe Ib zuordnen. Klinische Endpunkte wurden verblindet erhoben, die Sicherheitsbewertung wurde davon unabhängig von den behandelnden, unverblindeten Prüfärzten durchgeführt.

Die längere Expositionszeit für Patienten im IXE- im Vergleich zum FAE-Arm stellt für die Sicherheitsanalysen eine Verzerrung zugunsten der ZVT Fumarsäureester dar.

Insgesamt ist das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig einzustufen.

Ableitung des Zusatznutzens für Ixekizumab gegenüber Fumarsäureestern

Für die PASI-Reduktion (Erreichen eines PASI 75, 90, 100) wird in der Gesamtschau ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen gegenüber Fumarsäureestern beansprucht, da es sich um eine gegenüber der ZVT bisher nicht erreichte Reduktion bis hin zur Freiheit von psoriatischen Läsionen handelt (PASI 100).

Für die Reduktion des prozentualen Anteils der betroffenen Körperoberfläche (BSA) wird ein Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen gegenüber Fumarsäureestern

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

beansprucht, da es sich hierbei um eine gegenüber der ZVT größere, klinisch relevante Reduktion der betroffenen Körperoberfläche handelt.

Für die Verminderung des Juckreizes wird ein Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen gegenüber Fumarsäureestern beansprucht, da es sich hierbei um eine gegenüber der ZVT bisher nicht erreichte, erhebliche Abschwächung eines Psoriasis Symptoms handelt, welches von den Patienten oftmals als das am meisten störende Symptom empfunden wird.

Für die Reduktion der Hautschmerzen wird ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen beansprucht, da es sich hierbei um eine gegenüber der ZVT klinisch relevant größere Abschwächung eines schwerwiegenden Psoriasis Symptoms handelt.

Für das Erreichen einer Erscheinungsfreiheit von Gesicht und Hals sowie des Genitalbereichs wird jeweils ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen gegenüber Fumarsäureestern beansprucht, da es sich hierbei um ein gegenüber der ZVT größeres Ausmaß der Erscheinungsfreiheit in solchen Körperregionen handelt, die als schwer therapierbar gelten und oftmals mit einer besonderen Stigmatisierung der Patienten verbunden sind.

Für die Reduktion der psoriatischen Nagelbeteiligung und das Erreichen eines patientenrelevanten Therapienutzens bezogen auf die psoriatische Nagelbeteiligung wird für Ixekizumab in der Gesamtschau ein Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen gegenüber Fumarsäureestern beansprucht, da es sich hierbei um eine gegenüber der ZVT größere Reduktion schwerwiegender Symptome handelt, welche in der Therapie der Psoriasis als besonders schwer behandelbar gelten und besonders zur Stigmatisierung der Patienten beitragen können, und da ein höherer Nutzenwert der Ixekizumab-Therapie aus Sicht des Patienten vorliegt.

Für das Erreichen eines patientenrelevanten minimalen Therapienutzens wird ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber Fumarsäureestern beansprucht, da dieser Endpunkt fokussiert den Nutzenwert der Psoriasis-Therapie aus Sicht des Patienten wiedergibt.

Für die Verbesserung des Gesundheitszustands (EQ-5D VAS) wird ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen gegenüber Fumarsäureestern beansprucht.

Basierend auf der Verbesserung der generischen gesundheitsbezogenen Lebensqualität (SF-36), dem Erreichen nicht oder kaum beeinträchtigter gesundheitsbezogener krankheitsspezifischer Lebensqualität (DLQI 0 oder 1) und der Verbesserung der krankheitsspezifischen gesundheitsbezogenen Lebensqualität bezogen auf die psoriatische Nagelbeteiligung (NAPPA-QoL) wird in der Gesamtschau ein Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen für Ixekizumab gegenüber Fumarsäureestern hinsichtlich der Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität beansprucht.

Über die Endpunkte zur Sicherheit ergibt sich gegenüber Fumarsäureestern in der Gesamtschau ein Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen von Ixekizumab, da unter Ixekizumab Behandlungsabbrüche wegen UE und gastrointestinale UE weitgehend vermieden

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

wurden. Aufgrund der überwiegend milden Natur der Infektionen und Reaktionen an der Injektionsstelle, die unter Ixekizumab auftraten, ist ein Herabsetzen des Zusatznutzens nicht gerechtfertigt. Außerdem kann der größere Anteil der Patienten mit Infektionen im IXE-Arm wesentlich über die längere Expositionszeit unter Ixekizumab im Vergleich zu Fumarsäureestern erklärt werden.

Fazit (Ixekizumab vs. Fumarsäureester)

In der **Gesamtschau** des auf Endpunktebene abgeleiteten Zusatznutzens ergibt sich somit ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** für Ixekizumab gegenüber Fumarsäureestern für Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie und/oder Phototherapie geeignet sind.

Ableitung des Zusatznutzens für Ixekizumab gegenüber Methotrexat

Für die PASI-Reduktion (Erreichen eines PASI 75, 90, 100) wird in der Gesamtschau ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen gegenüber Methotrexat beansprucht, da es sich um eine gegenüber der ZVT bisher nicht erreichte Reduktion bis hin zur Freiheit von psoriatischen Läsionen handelt (PASI 100; entsprechend einer Remission gemäß G-BA).

Für das Erreichen eines patientenrelevanten Therapienutzens bezogen auf die psoriatische Nagelbeteiligung wird für Ixekizumab gegenüber Methotrexat ein Anhaltspunkt auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen gegenüber der ZVT beansprucht, da ein höherer Nutzenwert der Ixekizumab-Therapie aus Sicht des Patienten vorliegt.

Basierend auf dem Erreichen nicht oder kaum beeinträchtigter krankheitsspezifischer gesundheitsbezogener Lebensqualität (DLQI 0 oder 1) wird ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen hinsichtlich der Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gegenüber Methotrexat beansprucht.

Über die Endpunkte zur Sicherheit ergibt sich in der Gesamtschau gegenüber Methotrexat ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen, da es sich hierbei um eine bedeutsame Vermeidung von gastrointestinalen UE handelt, welche häufiger unter Methotrexat auftraten. Aufgrund der überwiegend milden, unspezifischen und vorübergehenden Natur der Reaktionen an der Injektionsstelle, die unter Ixekizumab zu beobachten waren, ist ein Herabsetzen dieses Zusatznutzens nicht gerechtfertigt.

Fazit (Ixekizumab vs. Methotrexat)

In der **Gesamtschau** des auf Endpunktebene abgeleiteten Zusatznutzens ergibt sich ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** für Ixekizumab gegenüber Methotrexat für Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie und/oder Phototherapie geeignet sind.

Teilanwendungsgebiet B (IXORA-S Studie)

Die Bewertung des Zusatznutzens von Ixekizumab im Teilanwendungsgebiet B erfolgte gegenüber Ustekinumab. Die Ergebnisse basieren auf der IXORA-S Studie. Die

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

IXORA-S Studie ist eine aktiv-kontrollierte, randomisierte Doppelblindstudie; als methodisch hochwertige RCT gehört sie zur Evidenzstufe Ib.

Insgesamt ist das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig einzustufen.

Ableitung des Zusatznutzens für Ixekizumab gegenüber Ustekinumab

Für die PASI-Reduktion (Erreichen eines PASI 75, 90, 100) wird in der Gesamtschau ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen gegenüber Ustekinumab beansprucht, da es sich um eine gegenüber der ZVT bisher nicht erreichte Reduktion bis hin zur Freiheit von psoriatischen Läsionen handelt (PASI 100; entsprechend einer Remission gemäß G-BA).

Für die Reduktion des Juckreizes wird ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen beansprucht, da es sich hierbei um eine gegenüber der ZVT bisher nicht erreichte Abschwächung eines Psoriasis-spezifischen Symptoms handelt, welches von den Patienten oftmals als das am meisten störende Symptom empfunden wird.

Für die Reduktion der psoriatischen Nagelbeteiligung bis hin zum Erreichen einer Erscheinungsfreiheit wird ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen beansprucht, da es sich hierbei um eine gegenüber der ZVT bislang nicht erreichte, deutliche Abschwächung dieses für die Psoriasis häufigen Symptoms handelt. Die psoriatische Nagelbeteiligung stellt oftmals eine besondere Belastung für den Patienten dar, zumal sie zur Stigmatisierung des Betroffenen führen kann; sie ist generell schwer behandelbar.

Basierend auf der Verbesserung der generischen gesundheitsbezogenen Lebensqualität (SF-36 PCS $\geq 2,5$) und der nicht oder kaum beeinträchtigten gesundheitsbezogenen krankheitsspezifischen Lebensqualität (DLQI 0 oder 1) wird ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen hinsichtlich der Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gegenüber der ZVT beansprucht.

Über die Endpunkte zur Sicherheit ergibt sich gegenüber Ustekinumab in der Gesamtschau ein Hinweis auf einen geringen Schaden aufgrund der im IXE-Arm auftretenden, vorwiegend milden, vorübergehenden Reaktionen an der Injektionsstelle, welche durch leichte Rötungen oder leichte lokale Schwellungen charakterisiert sind.

Fazit (Ixekizumab vs. Ustekinumab)

In der Abwägung zwischen der Schwere der Grunderkrankung, der damit häufig einhergehenden Beeinträchtigung der Lebensqualität und der überlegenen Wirksamkeit von Ixekizumab gegenüber Ustekinumab einerseits und der überwiegend milden, vorübergehenden Reaktionen an der Injektionsstelle unter Ixekizumab andererseits ist nach Auffassung des pU eine Herabstufung des Ausmaßes des Zusatznutzens aufgrund der Reaktionen an der Injektionsstelle nicht gerechtfertigt.

In der **Gesamtschau** des auf Endpunktebene abgeleiteten Zusatznutzens ergibt sich somit ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** für Ixekizumab gegenüber Ustekinumab für Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

geeignet sind, aber auf andere systemische Therapien nur unzureichend angesprochen haben, oder bei denen eine Kontraindikation oder Unverträglichkeit gegenüber solchen Therapien vorliegt.

1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)

Die zugelassene Indikation für Ixekizumab ist die mittelschwere bis schwere Plaque-Psoriasis bei erwachsenen Patienten, die für eine systemische Therapie in Frage kommen.

Bei der Psoriasis handelt es sich um eine chronische, schmerzhaft, entstellende, behindernde und nicht-heilbare Erkrankung. Über ein Drittel der Patienten leiden unter einer mittelschweren bis schweren Ausprägung der Psoriasis.

Neben den charakteristischen morphologischen Veränderungen der Haut und den damit einhergehenden, krankheitsspezifischen Symptomen, wie Juckreiz oder Hautschmerzen, weisen Patienten mit Psoriasis ein erhöhtes Risiko für eine Gelenkbeteiligung (Psoriasis Arthritis) und andere Begleiterkrankungen auf, u.a. für kardiovaskuläre Erkrankungen, Depression, Diabetes mellitus und Adipositas.

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität kann bei Patienten mit Psoriasis sowohl auf psychischer als auch auf physischer Ebene in Folge der Grund- sowie möglicher Begleiterkrankungen stark beeinträchtigt sein. Auch die von den Patienten oftmals erfahrene Stigmatisierung kann sich vielfältig auf verschiedene Teilbereiche des Lebens auswirken, einschließlich Beziehungen, soziale Aktivitäten, Arbeit und emotionales Wohlbefinden.

Über beide Teilanwendungsgebiete A und B bestehen die vorrangigen Therapieziele in der erheblichen Reduktion der psoriatischen Läsionen bis hin zur Erscheinungsfreiheit und der Verminderung der assoziierten, krankheitsspezifischen Symptome, verbunden mit einer Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Trotz der bereits verfügbaren Therapieoptionen besteht noch immer ein ungedeckter Bedarf hinsichtlich des Erreichens der Behandlungsziele für die Patienten in der Indikation über beide Teilanwendungsgebiete A und B.

Dies ist teils durch die medizinische Unterversorgung, insbesondere der stark betroffenen Patienten, und teils durch die bestehenden Einschränkungen in der Anwendung der bereits verfügbaren Therapieoptionen bedingt. Darüber hinaus führt das wachsende Verständnis der pathophysiologischen Prozesse der Psoriasis sowie des Einflusses der Therapie auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patienten zu einer kontinuierlichen und medizinisch erforderlichen Weiterentwicklung der Therapieoptionen bzw. Behandlungsziele.

Außerdem ist aufgrund des chronischen Krankheitsverlaufs und der damit erforderlichen Langzeitanwendung der Therapeutika, welche bisher oftmals mit Wirkverlusten oder der Entwicklung von Unverträglichkeiten einhergeht, die Verfügbarkeit von alternativen Behandlungsoptionen von hohem medizinischem Wert.

Zusammenfassend besteht ein signifikanter Bedarf für neue Arzneimittel, welche ein anhaltend hohes Ansprechen gewährleisten, ein günstiges Sicherheitsprofil aufweisen und die Beeinträchtigung der Lebensqualität durch die Grunderkrankung und assoziierter Symptome auf ein Minimum reduzieren. Insbesondere sollten therapeutische Effekte auch an schwer behandelbare Körperregionen, wie z.B. Kopfhaut oder Nägel, erreicht werden können. Wie in Abschnitt 1.5 ausgeführt, wird dieser Bedarf durch Ixekizumab im Anwendungsgebiet gedeckt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-9 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Teilanwendungsgebiet A	19.800-137.300
B	Teilanwendungsgebiet B	32.400-97.100

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

Beschreiben Sie in Tabelle 1-10 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Teilanwendungsgebiet A	Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische und/oder Phototherapie geeignet sind.	Erheblich ^b	19.800-137.300
B	Teilanwendungsgebiet B	Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die auf andere systemische Therapien einschließlich Ciclosporin, Methotrexat oder PUVA (Psoralen und Ultraviolett A Licht) nur unzureichend angesprochen haben, oder bei denen eine Kontraindikation oder Unverträglichkeit gegenüber solchen Therapien vorliegt.	Erheblich	32.400-97.100

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.
b: Zusatznutzen sowohl gegenüber Fumarsäureestern als auch gegenüber Methotrexat.

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Geben Sie in Tabelle 1-11 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung		
A	Teilanwendungsgebiet A	23.806,86	471.375.828,00- 3.268.681.878,00
B	Teilanwendungsgebiet B	23.806,86	771.342.264,00 - 2.311.646.106,00

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.
 b: Da nur eine Minderheit der Patienten, die für eine systemische Therapie in Frage kommen, mit einem Biologikum behandelt werden, ist davon auszugehen ist, dass die hier dargestellten Kosten eine vielfache Überschätzung darstellen. Zusätzlich teilen sich die Kosten aller Biologika-Verordnungen in der Indikation derzeit auf insgesamt sechs Arzneimittel auf.

Geben Sie in Tabelle 1-12 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete in der Zielpopulation an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-11.

Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^a
1.242.718.092,00- 5.580.327.984,00

a: Da nur eine Minderheit der Patienten, die für eine systemische Therapie in Frage kommen, mit einem Biologikum behandelt werden, ist davon auszugehen ist, dass die hier dargestellten Kosten eine vielfache Überschätzung darstellen. Zusätzlich teilen sich die Kosten aller Biologika-Verordnungen in der Indikation derzeit auf insgesamt sechs Arzneimittel auf.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in Tabelle 1-13 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Teilanwendungsgebiet A	Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische und/oder Phototherapie geeignet sind.	23.806,86	471.375.828,00-3.268.681.878,00
B	Teilanwendungsgebiet B	Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die auf andere systemische Therapien einschließlich Ciclosporin, Methotrexat oder PUVA (Psoralen und Ultraviolett A Licht) nur unzureichend angesprochen haben, oder bei denen eine Kontraindikation oder Unverträglichkeit gegenüber solchen Therapien vorliegt.	23.806,86	771.342.264,00 - 2.311.646.106,00

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung
b: Da nur eine Minderheit der Patienten, die für eine systemische Therapie in Frage kommen, mit einem Biologikum behandelt werden, ist davon auszugehen, dass die hier dargestellten Kosten eine vielfache Überschätzung darstellen. Zusätzlich teilen sich die Kosten aller Biologika-Verordnungen in der Indikation derzeit auf insgesamt sechs Arzneimittel auf.

Geben Sie in Tabelle 1-14 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-13.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro^a
1.242.718.092,00- 5.580.327.984,00
a: Da nur eine Minderheit der Patienten, die für eine systemische Therapie in Frage kommen, mit einem Biologikum behandelt werden, ist davon auszugehen, dass die hier dargestellten Kosten eine vielfache Überschätzung darstellen. Zusätzlich teilen sich die Kosten aller Biologika-Verordnungen in der Indikation derzeit auf insgesamt sechs Arzneimittel auf.

Geben Sie in Tabelle 1-15 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^c
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung				
A	Teilanwendungsgebiet A	Fumarsäureester	Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische und/oder Phototherapie geeignet sind.	1.105,95 – 6.092,94	21.897.790,20 - 836.561.211,20
A	Teilanwendungsgebiet A	Ciclosporin	Siehe Fumarsäureester	2.744,48 - 5.177,69	54.340.770,00 - 710.896.966,67
A	Teilanwendungsgebiet A	Methotrexat (Tabletten)	Siehe Fumarsäureester	94,51 - 232,67	1.871.298,00 - 31.946.140,20
A	Teilanwendungsgebiet A	Methotrexat (Fertigspritzen)	Siehe Fumarsäureester	452,10 - 1.189,98	8.951.514,00 - 163.383.796,33
A	Teilanwendungsgebiet A	Balneo-PUVA ^b	Siehe Fumarsäureester	patientenindividuell	patientenindividuell
A	Teilanwendungsgebiet A	Orale PUVA ^b	Siehe Fumarsäureester	patientenindividuell	patientenindividuell
A	Teilanwendungsgebiet A	NB UV-B ^b	Siehe Fumarsäureester	patientenindividuell	patientenindividuell
B	Teilanwendungsgebiet B	Adalimumab	Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die auf andere systemische Therapien einschließlich Ciclosporin, Methotrexat oder PUVA [Psoralen und Ultraviolett A Licht] nur unzureichend angesprochen haben, oder bei denen eine Kontraindikation oder Unverträglichkeit gegenüber solchen Therapien	21.566,89	698.767.236,00 - 2.094.145.019,00

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichs- therapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahresthera- piekosten pro Patient in Euro	Jahresthera- piekosten GKV insgesamt in Euro ^c
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung				
			vorliegt.		
B	Teilanwendungs- gebiet B	Infliximab	Siehe Adalimumab	23.720,15	768.532.698,00 - 2.303.226.079,50
B	Teilanwendungs- gebiet B	Ustekinumab	Siehe Adalimumab	20.428,38	661.879.641,60 - 1.983.596.086,40

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

b: Der Verweis auf die patientenindividuellen Jahrestherapiekosten bei einer Balneo-PUVA, oralen PUVA oder NB UV-B wurde aus dem G-BA Beschluss zur Frühen Nutzenbewertung von Secukinumab entnommen.

c: Da nur ein Teil der Patienten mit den jeweiligen Therapien behandelt wird, ist davon auszugehen, dass die berechneten Kosten um ein Vielfaches überschätzt sind.

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)

Die Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung sind in der Fachinformation, Gebrauchsinformation und im EU-Risk-Management-Plan (RMP) dargestellt. Der EU-RMP bewertet wichtige identifizierte Risiken.

Ixekizumab ist für die Anwendung unter der Anleitung und Aufsicht eines Arztes vorgesehen, der in der Diagnose und Behandlung der Psoriasis erfahren ist.

Die empfohlene Dosis beträgt 160 mg mittels subkutaner Injektion (zwei 80 mg Injektionen) in Woche 0, gefolgt von 80 mg (eine Injektion) in den Wochen 2, 4, 6, 8, 10 und 12; die anschließende Erhaltungsdosis beträgt 80 mg (eine Injektion) alle vier Wochen.

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.

Für ältere Patienten ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Ixekizumab wird als subkutane Injektion verabreicht. Die Injektionsstellen sollten abgewechselt werden. Wenn möglich, sollten Hautbereiche, die von Psoriasis betroffen sind, als Injektionsstelle vermieden werden. Die Lösung (Spritze) darf nicht geschüttelt werden.

Die am häufigsten gemeldeten unerwünschten Arzneimittelwirkungen waren Reaktionen an der Injektionsstelle und Infektionen der oberen Atemwege (am häufigsten Nasopharyngitis).

Die Behandlung mit Ixekizumab führt zu einer erhöhten Infektionsrate, wie etwa Infektionen der oberen Atemwege, orale Candidose, Konjunktivitis und Tinea-Infektionen. Ixekizumab sollte bei Patienten mit klinisch relevanten chronischen Infektionen mit Vorsicht angewendet werden. Sollte sich eine solche Infektion entwickeln, ist der Patient sorgfältig zu überwachen. Die Behandlung mit Ixekizumab ist zu unterbrechen, falls der Patient auf eine Standardtherapie nicht anspricht oder die Infektion schwerwiegend wird. Ixekizumab sollte nicht erneut verabreicht werden, bis die Infektion ausgeheilt ist. Ixekizumab darf Patienten

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

mit aktiver Tuberkulose (TB) nicht verabreicht werden. Bei Patienten mit latenter TB sollte vor Behandlungsbeginn mit Ixekizumab eine Anti-TB-Therapie in Erwägung gezogen werden.

Es wurden schwerwiegende Überempfindlichkeitsreaktionen berichtet. Falls eine schwerwiegende Überempfindlichkeitsreaktion auftritt, sollte die Verabreichung von Ixekizumab sofort unterbrochen und eine geeignete Therapie begonnen werden.

Es wurden Fälle einer Neuerkrankung oder einer Exazerbation von Morbus Crohn und Colitis ulcerosa berichtet. Bei der Verschreibung von Ixekizumab an Personen mit entzündlichen Darmerkrankungen einschließlich Morbus Crohn und Colitis ulcerosa ist Vorsicht geboten, und die Patienten sollten engmaschig überwacht werden.

Ixekizumab sollte nicht gleichzeitig mit Lebendimpfstoffen angewendet werden.

Frauen im gebärfähigen Alter sollten während und für mindestens zehn Wochen nach der Behandlung eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden.

Die Sicherheit von Ixekizumab in Kombination mit anderen Immunmodulatoren oder einer Phototherapie wurde nicht untersucht.