

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: 16.02.2018

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	13
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	15
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	22
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	25
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	29

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	12
Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	13
Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	19
Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	23
Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	24
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	25
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	26
Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	26
Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	27
Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	28

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ACR	American College of Rheumatology
ADA	Adalimumab
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
BASDAI	Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index
bDMARD	Biologisches (biological) DMARD
BSA	Körperoberfläche (Body Surface Area)
cDMARD	Konventionelles (conventional) DMARD
CRP	C-reaktives Protein (C-reactive Protein)
csDMARD	Konventionelles synthetisches (conventional synthetic) DMARD
DAS28-CRP	Disease Activity Score – C-reactive Protein
DLQI	Dermatology Life Quality Index
DMARD	Krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum (Disease Modifying Anti-Rheumatic Drug)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HAQ-DI	Health Assessment Questionnaire-Disability Index
IgG	Immunglobulin G
IL-17A	Interleukin-17A
ITT	Intention to treat
IXE	Ixekizumab
KI	Konfidenzintervall
LEI	Leeds Enthesitis Index
MDA	Minimale Krankheitsaktivität (Minimum Disease Activity)
mTSS	Modified Total Sharp Score
NAPSI	Nail Psoriasis Severity Index
NRS	Numeric Rating Scale
PAP	Patient Assessment of Pain
PASI	Psoriasis Area and Severity Index
PatGA	Patient's Global Assessment of Disease Activity
PCS	Summenscore körperliche Gesundheit (Physical Component Summary)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzung	Bedeutung
PsA	Psoriasis-Arthritis
pU	Pharmazeutisches Unternehmen
Q2W	Alle zwei Wochen
Q4W	Alle vier Wochen
RMP	Risk-Management-Plan
RR	Relatives Risiko
SE	Standardfehler (Standard Error)
SF-36	36-Item Short Form Health Survey
SJC	Swollen Joint Count
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TJC	Tender Joint Count
TNF- α	Tumornekrosefaktor-alpha
UE	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 Pfarr
Position:	Market Access Strategy Manager
Adresse:	Werner-Reimers-Straße 2-4 61352 Bad Homburg Deutschland
Telefon:	+49 6172 273 2249
Fax:	+49 6172 273 2358
E-Mail:	pfarr_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 Immunglobulin G4 (IgG)-Antikörper, der mit hoher Affinität und Spezifität an Interleukin-17A (IL-17A) bindet. In der Folge neutralisiert Ixekizumab sowohl IL-17A Homo- als auch IL-17A/F Heterodimere.

IL-17A ist in der Psoriasis-Arthritis (PsA) und der damit vergesellschafteten Psoriasis ein Mediator des Entzündungsgeschehens. Als pro-inflammatorisches Zytokin fördert es Entzündungsprozesse, u.a. in der Synovialmembran, im Bindegewebe zwischen Sehnen und Knochen sowie in der Haut. Darüber hinaus verstärkt IL-17A die Neo-Angiogenese, Knochenerosion und Zerstörung von Knorpelgewebe.

Ixekizumab inhibiert das im Entzündungsgeschehen beteiligte IL-17A bzw. IL-17A/F, ohne weitere immunologische Funktionen von TH17-Zellen zu beeinträchtigen.

Aufgrund seines zielgerichteten Wirkmechanismus grenzt sich Ixekizumab von den konventionellen synthetischen krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (csDMARD; z.B. Leflunomid, Methotrexat) sowie von dem Phosphodiesterase-Hemmer Apremilast ab.

Ixekizumab unterscheidet sich von den biologischen (bDMARD) Tumornekrosefaktor-alpha (TNF- α)-Inhibitoren Adalimumab, Infliximab, Golimumab, Certolizumab Pegol und Etanercept sowie vom IL-12/23-Inhibitor Ustekinumab, welche jeweils auf einer übergeordneten Ebene der Signalkaskaden das Entzündungsgeschehen beeinflussen.

Ähnlich wie Ixekizumab bindet und neutralisiert auch Secukinumab IL-17A, allerdings sind die biochemischen und pharmakologischen Eigenschaften der beiden Antikörper bezüglich des IgG-Subtyps und der Bindungsaffinität unterschiedlich.

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
Ixekizumab, allein oder in Kombination mit Methotrexat, ist angezeigt für die Behandlung erwachsener Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die unzureichend auf eine oder mehrere krankheitsmodifizierende Antirheumatika (DMARD) angesprochen oder diese nicht vertragen haben (siehe Abschnitt 5.1 ^b).	18. Januar 2018	A
<p>a: Angabe „A“ bis „Z“.</p> <p>b: Abschnitt 5.1: „Pharmakodynamische Eigenschaften: Psoriasis-Arthritis</p> <p>Sicherheit und Wirksamkeit von Taltz wurden in zwei randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Phase-III-Studien bei 780 Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis (≥ 3 geschwollene und ≥ 3 druckschmerzempfindliche Gelenke) untersucht. Patienten dieser Studien hatten im Mittel seit 5,33 Jahren die Diagnose Psoriasis-Arthritis (Classification Criteria for Psoriatic Arthritis [CASPAR] Kriterien). Zu Studienbeginn hatten 94% der randomisierten Patienten auch Läsionen einer Plaque-Psoriasis oder eine dokumentierte Vorgeschichte von Plaque-Psoriasis. 12,1% der Patienten hatten eine mittelschwere bis schwere Plaque-Psoriasis bei Studienbeginn. Über 58,9% bzw. 22,3% der Patienten mit Psoriasis-Arthritis wiesen zu Studienbeginn eine Enthesitis bzw. Daktylitis auf. Für beide Studien war der primäre Endpunkt das American College of Rheumatology (ACR) 20-Ansprechen bei Woche 24.</p> <p>In der Studie SPIRIT-P1 zu Psoriasis-Arthritis erhielten Patienten ohne vorherige biologische Therapie mit aktiver Psoriasis-Arthritis randomisiert subkutane Injektionen von Placebo, Adalimumab 40 mg alle 2 Wochen (aktiver Kontrollreferenzarm), Taltz 80 mg alle 2 Wochen (Q2W) oder Taltz 80 mg alle 4 Wochen (Q4W). Beide Taltz Behandlungen beinhalteten eine Initialdosis von 160 mg. 85,3% der Patienten dieser Studie erhielten im Vorfeld eine Behandlung mit ≥ 1 cDMARD. 53% der Patienten erhielten begleitend MTX in einer mittleren wöchentlichen Dosis von 15,8 mg. 67% dieser Patienten erhielten eine Dosis von ≥ 15 mg. Patienten aller Behandlungsgruppen mit einem unzureichenden Ansprechen in Woche 16 erhielten eine Rescue Therapy (Modifikation der Begleitmedikation). Patienten unter Taltz Q2W oder Q4W erhielten weiterhin Taltz nach dem ursprünglich zugewiesenen Dosierungsschema. In Woche 16 oder 24 wurden Patienten mit Adalimumab oder Placebo in Abhängigkeit von ihrem klinischen Ansprechen erneut 1:1 auf Taltz Q2W oder Q4W randomisiert.</p> <p>In der Studie SPIRIT-P2 zu Psoriasis-Arthritis wurden Patienten eingeschlossen, die im Vorfeld eine anti-TNF Therapie erhalten hatten, die aufgrund von mangelnder Wirksamkeit oder Intoleranz abgebrochen worden war (anti-TNF-IR Patienten). Die Patienten erhielten randomisiert subkutane Injektionen mit Placebo, Taltz 80 mg alle 2 Wochen (Q2W) oder Taltz 80 mg alle 4 Wochen (Q4W). Beide Taltz Behandlungen beinhalteten eine Initialdosis von 160 mg. 56% bzw. 35% der Patienten hatten ein unzureichendes Ansprechen auf 1 TNF- bzw. 2 TNF-Inhibitoren. SPIRIT P2 untersuchte 363 Patienten, von denen 41% gleichzeitig eine mittlere Dosis von 16,1 mg MTX erhielten. 73,2% dieser Patienten erhielten eine MTX-Dosis von ≥ 15 mg.</p>		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Patienten aller Behandlungsgruppen mit einem unzureichenden Ansprechen in Woche 16 erhielten eine Rescue Therapy (Modifikation der Begleitmedikation). Patienten unter Taltz Q2W oder Q4W erhielten weiterhin Taltz nach dem ursprünglich zugewiesenen Dosierungsschema. Basierend auf ihrem Ansprechen erhielten Placebo-Patienten 1:1 randomisiert Taltz Q2W oder Q4W.

Zeichen und Symptome

Die Behandlung mit Taltz führte zu einer signifikanten Verminderung der Krankheitsaktivität im Vergleich zu Placebo in Woche 24 [...].

Bei Patienten mit bereits vorhandener Daktylitis oder Enthesitis führte die Behandlung mit Taltz Q4W zu einer Verbesserung in Woche 24 im Vergleich zu Placebo (Remission der Daktylitis bzw. Enthesitis: 78% vs. 24%; $p < 0,001$ bzw. 39% vs. 21%; $p < 0,01$).

In Woche 12 betrug bei Patienten mit einer Hautbeteiligung von $\geq 3\%$ BSA das PASI 75-Ansprechen 67% (94/141) für diejenigen mit dem Q4W Dosierungsschema und 9% (12/134) für die Placebo-Patienten ($p < 0,001$). Der Anteil an Patienten, die ein PASI 75-, PASI 90- oder PASI 100-Ansprechen in Woche 24 erreichten, war größer für Taltz Q4W im Vergleich zu Placebo ($p < 0,001$). Bei Patienten mit gleichzeitiger mittelschwerer bis schwerer Plaque Psoriasis und Psoriasis-Arthritis zeigte das Taltz Q2W Dosierungsschema eine signifikant höhere Ansprechraten für PASI 75, PASI 90 und PASI 100 im Vergleich zu Placebo ($p < 0,001$) und einen klinisch relevanten Vorteil gegenüber dem Q4W Dosierungsschema.

Die Ansprechraten auf Taltz waren bereits in Woche 1 für ACR 20, in Woche 4 für ACR 50 und in Woche 8 für ACR 70 signifikant höher im Vergleich zu Placebo, und das hielt bis zur Woche 24 an.

In SPIRIT-P1 und SPIRIT-P2 konnten vergleichbare Ansprechraten für ACR 20/50/70 bei Patienten mit Psoriasis-Arthritis beobachtet werden, unabhängig davon, ob eine gleichzeitige Behandlung mit cDMARDs, einschließlich MTX, stattfand oder nicht.

In SPIRIT-P1 und SPIRIT-P2 konnten Verbesserungen aller ACR Kriterien gezeigt werden, inklusive der Schmerzbewertung der Patienten. In Woche 24 war die Patientenzahl mit einem modifizierten Psoriatic Arthritis Response Criteria (PsARC)-Ansprechen unter Taltz signifikant größer als unter Placebo.

In SPIRIT-P1 konnte gezeigt werden, dass die Wirksamkeit bis Woche 52 erhalten blieb, gemessen anhand ACR 20/50/70-Ansprechraten, MDA, Remission der Enthesitis und Daktylitis und PASI 75/90/100-Ansprechraten.

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Taltz konnte unabhängig von Alter, Geschlecht, ethnischer Zugehörigkeit, Krankheitsdauer, Gewicht, Hautbeteiligung, CRP und DAS28-CRP zu Studienbeginn, Begleittherapie mit Kortikosteroiden und vorangegangener Biologika-Therapie gezeigt werden. Taltz war wirksam bei Patienten, die Biologika-naiv waren, bereits mit Biologika behandelt worden waren und bei denen, die kein Ansprechen auf Biologika gezeigt hatten.

Radiologisches Ansprechen

In SPIRIT-P1 wurde die Hemmung der radiologischen Progression struktureller Schäden anhand der Veränderung des modifizierten total Sharp Score (mTSS) und seiner Komponenten, dem Erosion Score (ES) und dem Joint Space Narrowing Score (JSN) in Woche 24 und 52 beurteilt und im Vergleich zum Ausgangswert angegeben. [...]

Eine Hemmung der radiologischen Progression struktureller Gelenkschäden durch Taltz wurde in Woche 24 nachgewiesen. Der Anteil an Patienten ohne radiologische Progression (definiert als Veränderung des mTSS-Ausgangswertes von $\leq 0,5$) bis Woche 24 betrug 94,8% für Taltz Q2W ($p < 0,001$), 89,0% für Taltz Q4W ($p < 0,026$), 95,8% für Adalimumab ($p < 0,001$) verglichen mit 77,4% für Placebo. In Woche 52 betrug die mittlere Änderung des mTSS von Baseline 0,27 für Placebo/Taltz Q4W, 0,54 für Taltz Q4W/Taltz Q4W und 0,32 für Adalimumab/Taltz Q4W. Der Anteil an Patienten ohne radiologische Progression bis Woche 52 betrug 90,9% für Placebo/Taltz Q4W, 85,6% für Taltz Q4W/Taltz Q4W und 89,4% für Adalimumab/Taltz Q4W.

Körperliche Funktionsfähigkeit und gesundheitsbezogene Lebensqualität

In SPIRIT-P1 und SPIRIT-P2 führte die Behandlung sowohl mit Taltz Q2W ($p < 0,001$) als auch mit Taltz Q4W ($p < 0,001$) in Woche 24 zu einer signifikant verbesserten körperlichen Funktionsfähigkeit im Vergleich zu Placebo, gemessen anhand des Health Assessment Questionnaire-Disability Index (HAQ-DI), und wurde in SPIRIT-P1 bis Woche 52 aufrechterhalten.

Patienten, die mit Taltz behandelt wurden, berichteten Verbesserungen in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, die mithilfe des Physical Component Summary des Short Form 36 Health Survey (SF-36

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

PCS) Score gemessen wurde ($p < 0,001$). Auch eine Verbesserung der Müdigkeit konnte im Fatigue Severity NRS Score ($p < 0,001$) gezeigt werden.“

ACR: American College of Rheumatology; BSA: Körperoberfläche; cDMARD: Konventionelles DMARD; CRP: C-reaktives Protein; MDA: Minimum Disease Activity; NRS: Numeric Rating Scale; PASI: Psoriasis Area and Severity Index

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 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
Ixekizumab ist angezeigt für die Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie in Frage kommen.	25. April 2016

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	Anwendungsgebiet ^b	Ein TNF α -Hemmer (Etanercept oder Adalimumab oder Infliximab oder Golimumab) ggf. in Kombination mit Methotrexat.
	Teilanwendungsgebiet A1 ^c	
	Teilanwendungsgebiet A2 ^d	Wechsel auf ein anderes bDMARD (Etanercept oder Adalimumab oder Infliximab oder Golimumab) ggf. in Kombination mit Methotrexat.
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Zielpopulation laut Zulassung: erwachsene Patienten mit aktiver PSA, die nicht ausreichend auf eine oder mehrere DMARD angesprochen oder diese nicht vertragen haben. c: Patienten, welche auf ein DMARD (csDMARD oder Apremilast) unzureichend angesprochen haben und erstmalig für ein Biologikum in Frage kommen. d: Patienten, welche bereits ein Biologikum erhalten haben. Fettgedruckte zweckmäßige Vergleichstherapie entspricht dem aktiven Komparator in der klinischen Studie, welche für die vorliegende Frühe Nutzenbewertung herangezogen wurde.		

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

Die Zielpopulation der Indikation wurde für die Festlegung der ZVT in zwei Teilanwendungsgebiete (A1 und A2) aufgeteilt (siehe Tabelle 1-7).

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Gemäß Niederschrift zum Beratungsgespräch im Januar 2015 und einer Aktualisierung in Folge einer Neubewertung im September 2017 ist gemäß Gemeinsamem Bundesausschuss (G-BA) die ZVT für die Teilanwendungsgebiete A1 und A2 wie folgt:

Für erwachsene Patienten mit aktiver PsA, die unzureichend auf eine vorherige Therapie mit DMARD (csDMARD oder Apremilast) angesprochen haben und welche erstmalig für ein Biologikum in Frage kommen (Teilanwendungsgebiet A1) ist die ZVT ein TNF- α -Hemmer (Etanercept oder Adalimumab oder Infliximab oder Golimumab) ggf. in Kombination mit Methotrexat.

Für erwachsene Patienten mit aktiver PsA, die unzureichend auf eine vorhergehende Therapie mit bDMARD angesprochen haben (Teilanwendungsgebiet A2) ist die ZVT ein Wechsel auf ein anderes bDMARD (Etanercept oder Adalimumab oder Infliximab oder Golimumab) ggf. in Kombination mit Methotrexat.

Golimumab und Infliximab sind laut Fachinformation entweder als Monotherapie oder in Kombination mit Methotrexat anzuwenden; für Adalimumab und Etanercept liegt diesbezüglich keine Einschränkung vor.

Der pU folgte mit der Wahl von Adalimumab als ZVT im Teilanwendungsgebiet A1 der Festlegung des G-BA.

Für das Teilanwendungsgebiet A2 lag keine direkt vergleichende Studie gegenüber einer der festgelegten ZVT vor. Auch die Durchführung eines indirekten Vergleichs war aufgrund fehlender Referenzstudien nicht möglich.

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)

Für die Indikation PsA wurde das Wirksamkeits- und Sicherheitsprofil von Ixekizumab in zwei pivotalen, randomisierten, doppelblinden Phase 3 Studien an insgesamt 780 Patienten mit aktiver PsA untersucht (RHAP und RHBE Studien). In die beiden Studien wurden zwei unterschiedliche Patientenpopulationen eingeschlossen, bDMARD-naive (RHAP Studie, beinhaltet Patienten in Teilanwendungsgebiet A1) und bDMARD-erfahrene Patienten (RHBE Studie; beinhaltet Patienten in Teilanwendungsgebiet A2).

Teilanwendungsgebiet A1

Für die Nutzenbewertung von Ixekizumab im Vergleich zu Adalimumab im Teilanwendungsgebiet A1 wurde die RHAP Studie, eine randomisierte, doppelblinde, aktiv- und placebo-kontrollierte Phase 3 Studie, herangezogen.

Auf der Nutzenableitung basierende Endpunkte wurden mittels folgender Instrumente / Variablen erhoben: American College of Rheumatology (ACR) 70, Disease Activity Score – C-reactive Protein (DAS28-CRP), Minimum Disease Activity (MDA), Tender Joint und Swollen Joint Count (TJC bzw. SJC), Leeds Enthesitis Index (LEI), Leeds Dactylitis Index-Basic (LDI-B), Patient Assessment of Pain (PAP VAS), Fatigue Severity Numeric Rating Scale (NRS), Health Assessment Questionnaire-Disability Index (HAQ-DI), Patient's Global Assessment of Disease Activity (PatGA VAS), Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI), Psoriasis Area and Severity Index (PASI), Nail Psoriasis Severity Index (NAPSI), EQ-5D, SF-36, Dermatology Life Quality Index (DLQI), Sicherheit.

Der Vergleich erfolgte primär zwischen dem Ixekizumab-Arm mit Zulassungs-konformen vierwöchigem Dosierungsintervall (IXE Q4W-Arm) und dem Adalimumab-Vergleichsarm (ADA-Arm) für csDMARD-erfahrene Patienten ohne assoziierte mittelschwere bis schwere Psoriasis (Intention to treat [ITT] /Safety In-Label Population). Die folgende Tabelle fasst die klinisch relevanten und statistisch signifikanten Ergebnisse für diese Patientenpopulation zusammen (Woche 24-Daten).

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

RHAP Studie Outcome / Messinstrument Endpunkt (Operationalisierung)	IXE Q4W vs. ADA RR [95% KI]	Endpunktkategorie / Ausmaß des Zusatznutzens (Wahrscheinlichkeit „Hinweis“)
Enthesitis – Leeds Enthesitis Index (LEI)		
Erreichen eines LEI Total Score = 0 ^a	2,12 [1,04; 4,32] p = 0,034 (0,96 Oberes Limit KI iRR)	Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekompli- kationen) Geringer Zusatznutzen
Hautsymptomatik - Psoriasis Area and Severity Index (PASI)		
PASI 90-Ansprechen ^b	2,06 [1,11; 3,82] p = 0,028 (0,899 Oberes Limit KI iRR)	Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekompli- kationen) Beträchtlicher Zusatznutzen
PASI 100-Ansprechen ^b	2,32 [1,11; 4,83] p = 0,025 (0,899 Oberes Limit KI iRR)	
Sicherheit - Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse nach SOC		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	3,11 [1,33; 7,28] p = 0,005 (0,75 Oberes Limit KI iRR)	Nicht schwerwiegende Nebenwirkungen Geringerer Zusatznutzen, Ausmaß „gering“
iRR: Inverses relatives Risiko; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; LEI: Leeds Enthesitis Index; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; Ps: Psoriasis; RR: Relatives Risiko; SOC: System Organ Class. a: In Enthesitis In-Label Population, d.h. bei Patienten mit Enthesitis (LEI > 0) zu Baseline. b: In Ps In-Label Population, d.h. bei Patienten mit Psoriasis (BSA ≥ 3%) zu Baseline.		

Mortalität

In der Studie traten keine Todesfälle auf.

Morbidität

Die Anteile der Patienten mit ACR 70-Ansprechen und entsprechender Verbesserung der Gelenksymptomatik waren zwischen dem IXE Q4W-Arm und ADA-Arm vergleichbar (25,5% vs. 26,8%; RR = 0,95; 95% KI [0,50; 1,80]; p = 1,000).

Von Baseline bis Woche 24 zeigte sich in beiden Armen eine Abnahme des DAS28-CRP Scores, einer zusammengesetzten Variable zur Bewertung der Krankheitsaktivität der Gelenke. Die mittlere (SE) Veränderung betrug im IXE Q4W-Arm -2,09 (0,16) und im ADA-Arm -1,77 (0,16); Differenz Δ = -0,33; 95% KI [-0,73; 0,08]; p = 0,110.

Eine minimale Krankheitsaktivität (MDA) erreichten 35,3% (MDA_{sPGA} und PASI) der Patienten im IXE Q4W-Arm und 33,9% (MDA_{sPGA}) bzw. 30,4% (MDA_{PASI}) der Patienten im ADA-Arm (MDA_{sPGA}: RR = 1,04; 95% KI [0,62; 1,75]; p = 1,000; MDA_{PASI}: RR = 1,16; 95% KI [0,68; 2,00]; p = 0,681).

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Gegenüber Baseline zeigte sich im IXE Q4W-Arm eine jeweils statistisch signifikant stärkere mittlere (SE) Abnahme der Anzahl der druckschmerzhaften (TJC) und geschwollenen Gelenke (SJC) im Vergleich zum ADA-Arm (TJC: -13,96 [1,19] vs. -10,80 [1,17]; Differenz Δ = -3,16; 95% KI [-6,07; -0,26]; p = 0,033; SJC: -7,87 [0,55] vs. -6,22 [0,55]; Differenz Δ = -1,64; 95% KI [-2,99; -0,30]; p = 0,017). Allerdings können klinisch irrelevante Unterschiede zwischen den Armen nicht ausgeschlossen werden (TJC: Hedges' g = -0,39; 95% KI [-0,79; 0,02]; SJC: Hedges' g = -0,43; 95% KI [-0,84; -0,03]).

Bei Patienten mit Enthesitis zu Baseline erreichte ein über doppelt so hoher Anteil der Patienten unter Ixekizumab einen LEI Total Score = 0 - indikativ für eine Ausheilung der Enthesitis - als unter Adalimumab (54,8% vs. 25,9%; RR = 2,12; 95% KI [1,04; 4,32]). Der Vorteil zu Gunsten von Ixekizumab war statistisch signifikant (p = 0,034).

Bei Patienten mit Daktylitis zu Baseline erreichte im IXE Q4W-Arm ein numerisch höherer Anteil der Patienten einen LDI-B Total Score = 0 als Maß für eine Ausheilung der Daktylitis als im ADA-Arm (82,4% vs. 66,67%; RR = 1,24; 95% KI [0,74; 2,06]). Dieser Unterschied war statistisch nicht signifikant (p = 0,628).

Gegenüber Baseline war in beiden Armen eine vergleichbare Reduktion im PAP VAS Score für Gelenkschmerzen (Differenz Δ = -0,76; 95% KI [-9,35; 7,84]; p = 0,861), im Fatigue NRS Score (Differenz Δ = -0,46; 95% KI [-1,27; 0,35]; p = 0,263), im PatGA VAS Score für die Krankheitsaktivität gemäß Patient (Differenz Δ = -5,15; 95% KI [-13,32; 3,03]; p = 0,214) und im BASDAI Score für die Krankheitsaktivität Spondylitis Ankylosans (Differenz Δ = -0,41; 95% KI [-1,16; 0,33] p = 0,274) zu beobachten.

Eine Verminderung im HAQ-DI Score um $\geq 0,35$ als Maß für einen verbesserten körperlichen Funktionsstatus ergab sich für jeweils knapp die Hälfte der Patienten in beiden Armen (IXE Q4W vs. ADA: 47,1% vs. 48,2%; RR = 0,98; 95% KI [0,66; 1,45]; p = 1,000).

Bei Patienten mit Psoriasis ($BSA \geq 3\%$ bis $\leq 10\%$) zu Baseline war der Anteil der Patienten mit einem um mindestens 90 und 100% reduzierten PASI Score in Woche 24 unter Ixekizumab jeweils ca. doppelt so hoch als unter Adalimumab (PASI 90: 64,0% vs. 31,0%; RR = 2,06; 95% KI [1,11; 3,82]; PASI 100: 56,00% vs. 24,1% RR = 2,32; 95% KI [1,11; 4,83]); die Unterschiede waren jeweils statistisch signifikant (p = 0,028 bzw. p = 0,025).

Bei Patienten mit psoriatischem Nagelbefall zu Baseline betrug der Anteil der Patienten mit Erreichen eines NAPSIScores = 0, also einer Ausheilung des psoriatischen Nagelbefalls, 26,9% im IXE Q4W-Arm und 40,5% im ADA-Arm (RR = 0,66; 95% KI [0,32; 1,40]). Der numerische Unterschied erreichte keine statistische Signifikanz (p = 0,296).

Von Baseline bis Woche 24 zeigte sich im IXE Q4W- und ADA-Arm eine vergleichbare mittlere (SE) Zunahme des EQ-5D VAS Scores für den Gesundheitszustand (10,67 [3,14] vs. 11,86 [3,13]; Differenz Δ = -1,19; 95% KI [-8,85; 6,47]; p = 0,759).

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Eine Verbesserung im SF-36 Summenscore körperliche Gesundheit (PCS) um $\geq 5,0$ wurde bei über der Hälfte der Patienten in beiden Armen beobachtet (IXE Q4W vs. ADA: 56,9% vs. 57,1%; RR = 1,00; 95% KI [0,72; 1,38]; p = 1,000). Der Anteil Patienten mit einer Verbesserung im Summenscore psychische Gesundheit (MCS) um $\geq 5,0$ betrug im IXE Q4W-Arm 23,53% und im ADA-Arm 41,07% (RR = 0,57; 95% KI [0,32; 1,03]; p = 0,065).

In Woche 24 zeigte in beiden Armen ein vergleichbarer Anteil von Patienten (mit Psoriasis zu Baseline) einen DLQI (0,1), der eine kaum bzw. nicht beeinträchtigte krankheitsspezifische Lebensqualität anzeigt (60,0% vs. 58,6%; RR = 1,02; 95% KI [0,66; 1,59]; p = 1,000).

Sicherheit

Mindestens ein unerwünschtes Ereignis (UE) jeglichen Grads hatten 68,6% der Patienten im IXE Q4W-Arm und 64,3% der Patienten im ADA-Arm (RR = 1,07; 95% KI [0,82; 1,40]; p = 0,685). Auch die Anteile der Patienten mit mindestens einem schwerwiegenden (UE) waren im IXE Q4W- und ADA-Arm vergleichbar (7,8% vs. 7,1%; RR = 1,10; 95% KI [0,29; 4,16]; p > 0,999). Ein Abbruch der Behandlung aufgrund eines UE trat bei einem Patienten (2,0%) im IXE Q4W-Arm und bei keinem Patienten im ADA-Arm auf (RR = 3,29; 95% KI [0,14; 78,96]; p = 0,477).

Für folgende UE von besonderem Interesse nach System Organ Class (SOC) traten keine statistisch signifikanten Unterschiede auf (jeweils IXE Q4W vs. ADA): Infektionen und parasitäre Erkrankungen (23,5% vs. 23,2%; RR = 1,01; 95% KI [0,51; 2,01]; p = 1,000), Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (9,8% vs. 14,3%; RR = 0,69; 95% KI [0,24; 1,96]; p = 0,562) und Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (15,7% vs. 12,5%; RR = 1,25; 95% KI [0,49; 3,21]; p = 0,782).

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort zeigten sich bei 33,3% der Patienten im IXE Q4W-Arm und bei 10,7% der Patienten im ADA-Arm (RR = 3,11; 95% KI [1,33; 7,28]; p = 0,005). Der weitaus überwiegende Teil dieser Ereignisse war leichter Ausprägung, keines der Ereignisse war schwerwiegend. Kein Patient im IXE Q4W-Arm brach die Behandlung aufgrund eines dieser Ereignisses ab. Mit zunehmender Behandlungsdauer nahm die Anzahl der Patienten mit diesem Ereignis ab.

Ergebnisse für Patienten mit assoziierter mittelschwerer bis schwerer Psoriasis zu Woche 12

Für Patienten im Teilanwendungsgebiet A1 mit assoziierter mittelschwerer bis schwerer Psoriasis liegen Daten bis Woche 12 mit der Label-konformen zweiwöchentlichen Ixekizumab-Dosierung im IXE Q2W-Arm vor. Die Ergebnisse sind konsistent zu den Ergebnissen für Patienten ohne assoziierte mittelschwere bis schwere Psoriasis: In Woche 12 erreichte im IXE Q2-Arm ein numerisch größerer Anteil der Patienten einen LEI Total Score = 0 als im ADA-Arm (58,8% vs. 45,0%; RR = 1,31; 95% KI [0,70; 2,45]; p = 0,515). Ein PASI 75-Ansprechen zeigte sich für einen statistisch signifikant größeren Anteil

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

der Patienten im IXE Q2W-Arm als im ADA-Arm (65,4% vs. 35,5%; RR = 1,84; 95% KI [1,06; 3,20]; p = 0,034). Auch die Anteile der Patienten mit einem PASI 90- und PASI 100-Ansprechen waren im IXE Q2W-Arm numerisch höher als im ADA-Arm (46,2% vs. 22,6% bzw. 26,9% vs. 12,9%). Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort jeglichen Grades traten bei einem numerisch größeren Anteil der Patienten im IXE Q2W- als im ADA-Arm auf (19,2% vs. 6,5%; RR = 2,98; 95% KI [0,63; 14,11]; p = 0,228).

Teilanwendungsgebiet A2

Patienten im Teilanwendungsgebiet A2 sind durch die Phase 3 RHBE Studie abgebildet. Die RHBE Studie ist die erste Zulassungsstudie in der PsA, die ausschließlich Therapie-refraktäre Patienten mit einem besonders hohen therapeutischen Bedarf für Arzneimittel mit einem alternativen Wirkprinzip zur bDMARD-vermittelten TNF- α -Inhibition einschließt. In dieser schwer-behandelbaren Population bewirkte Ixekizumab eine klinisch bedeutsame Verbesserung von Gelenk- und weiteren muskuloskelettalen Manifestationen, der Krankheitsaktivität, der Hautsymptomatik, der körperlichen Funktionsfähigkeit und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei einem insgesamt günstigen Sicherheitsprofil. Der medizinische Nutzen von Ixekizumab ist durch die Zulassung als belegt anzusehen.

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	Anwendungsgebiet ^c	
	Teilanwendungsgebiet A1	ja
	Teilanwendungsgebiet A2	nein
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“. c: Zielpopulation laut Zulassung: erwachsene Patienten mit aktiver PsA, die nicht ausreichend auf eine oder mehrere DMARD angesprochen oder diese nicht vertragen haben.		

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).

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Teilanwendungsgebiet A1

Die vorliegende Nutzenbewertung für Ixekizumab für die Behandlung von Patienten im Teilanwendungsgebiet A1 basiert auf der methodisch hochwertigen RHAP Studie. Die RHAP Studie entspricht der Evidenzstufe 1b. Insgesamt ist das Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene als niedrig einzustufen.

Zusatznutzen von Ixekizumab für Patienten ohne assoziierte mittelschwere bis schwere Psoriasis im Teilanwendungsgebiet A1***Mortalität***

Für die Gesamtmortalität ist kein Zusatznutzen gegenüber der ZVT ableitbar.

Morbidität

Für die Ausheilung der Enthesitis gemessen anhand des LEI ergibt sich ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen gegenüber Adalimumab, da es sich hierbei um eine gegenüber der ZVT klinisch relevante Verbesserung eines für die PsA charakteristischen, schwerwiegenden Leitsymptoms handelt. Eine aktive Enthesitis kann zu Knochenerosionen und Knochenneubildungen führen, damit verbunden sind eine irreversible Gelenkschädigung und Bewegungseinschränkung.

Für die PASI-Reduktion (PASI 90- und 100-Ansprechen) ergibt sich ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen für Ixekizumab gegenüber Adalimumab, da es sich um eine gegenüber der ZVT bisher nicht erreichte, deutliche Reduktion bis hin zur Erscheinungsfreiheit psoriatischer Läsionen handelt. In der überwiegenden Mehrheit der Fälle ist die PsA mit einer Psoriasis assoziiert. Die Psoriasis kann die physische und vor allem psychische Belastung, verursacht durch die muskuloskelettalen Beschwerden, weiter verstärken. Auch isoliert betrachtet können die psoriatischen Läsionen auf der Haut für den Patienten sehr belastend sein.

Für die verbleibenden Endpunkte zur Zielgröße Morbidität zeigte sich kein Zusatznutzen von Ixekizumab gegenüber Adalimumab.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Sowohl unter Ixekizumab als auch unter Adalimumab war eine Verbesserung der generischen (SF-36) und krankheitsspezifischen Lebensqualität (DLQI) festzustellen; ein Zusatznutzen von Ixekizumab gegenüber Adalimumab ist hierbei nicht ableitbar.

Sicherheit

In Bezug auf jegliche UE, SUE, Behandlungsabbruch aufgrund eines UE, Infektionen und parasitäre Erkrankungen, Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts und Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen ist kein Zusatznutzen oder Schaden ableitbar. In Bezug auf allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort zeigte sich ein

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

statistisch signifikanter Unterschied zu Ungunsten von Ixekizumab. Aufgrund der überwiegend leichten Ausprägung und des vorübergehenden Auftretens stellen diese Ereignisse nicht die positiven Effekte infrage.

Übertragbarkeit des Zusatznutzens von Ixekizumab auf Patienten mit assoziierter mittelschwerer bis schwerer Psoriasis im Teilanwendungsgebiet A1 (Ixekizumab Q2W-Dosierung vs. Adalimumab zu Woche 12)

Für Patienten im Teilanwendungsgebiet A1 mit assoziierter mittelschwerer bis schwerer Psoriasis liegen Daten bis Woche 12 mit der Label-konformen Ixekizumab-Dosierung im IXE Q2W-Arm vor; der Zusatznutzen ist nach Auffassung des pharmazeutischen Unternehmens (pU) auf alle Patienten im Teilanwendungsgebiet A1 übertragbar, da sich zu Woche 12 ein ähnliches Zusatznutzenprofil von Ixekizumab in der Q2W-Dosierung für Patienten mit assoziierter mittelschwerer bis schwerer Psoriasis im Vergleich zum Zusatznutzenprofil für Patienten ohne assoziierter mittelschwerer bis schwere Psoriasis im IXE Q4W-Arm in Woche 24, jeweils gegenüber Adalimumab, ergab. Anfängliche Dossierungsunterschiede bedingt durch eine Differenzierung der Ausprägung der psoriatischen Hautbeteiligung spielen hierbei für das langfristige Erreichen des Therapieziels in dieser heterogenen und chronisch progressiven Erkrankung eine untergeordnete Rolle.

Gesamtschau für Teilanwendungsgebiet A1

In der **Gesamtschau** des auf Endpunktebene abgeleiteten Zusatznutzens ergibt sich ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** für Ixekizumab gegenüber Adalimumab für alle Patienten im Teilanwendungsgebiet A1; die überwiegend leichten und vorübergehenden allgemeinen Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort stellen die positiven Effekte von Ixekizumab nicht infrage.

Teilanwendungsgebiet A2

Patienten des Teilanwendungsgebiets A2 sind durch die pivotale Phase 3 RHBE Studie abgebildet. Das Design der RHBE Studie sah keinen aktiven Vergleichsarm vor. Es konnte keine relevante Studie mit einer der ZVT identifiziert werden, mit denen ein indirekter Vergleich möglich gewesen wäre. Damit ist der Zusatznutzen als nicht belegt anzusehen.

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)

Bei der PsA handelt es sich um eine multifaktorielle, systemisch-entzündliche Erkrankung mit einem heterogenen klinischen Erscheinungsbild, welche entzündliche Veränderungen der Gelenke, Wirbelsäule, Sehnen- sowie Bandstrukturen, zugehöriger Weichteile und des Haut- und Nagelgewebes beinhaltet.

Der Verlauf der PsA ist progredient und aggressiver, als lange Zeit angenommen. Nur wenige Patienten erreichen eine Remission.

Die PsA ist zudem mit einer hohen Krankheitslast verbunden, verursacht durch die muskuloskelettale und dermatologische Symptomatik, die systemisch-entzündlichen Begleitsymptome und die potentielle Komorbidität. In der Gesamtheit kann dies sowohl auf die physischen als auch die psychischen Bereiche der gesundheitsbezogenen Lebensqualität beeinträchtigen.

Die übergeordneten Therapieziele für die PsA bestehen im Erreichen der geringstmöglichen Krankheitsaktivität in allen Domänen der Erkrankung, der Optimierung der körperlichen Funktionalität, der Verbesserung der Lebensqualität und des allgemeinen Wohlergehens und in der Verhinderung oder Minimierung von Komplikationen bedingt durch eine unbehandelte aktive Erkrankung.

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)

Obwohl für Patienten mit PsA bereits einige Therapiealternativen verfügbar sind, besteht noch immer ein ungedeckter Bedarf hinsichtlich des Erreichens einer möglichst geringen Krankheitsaktivität sowie deren Erhalt in allen Domänen der Erkrankung bei einem insgesamt

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

günstigen Sicherheitsprofil. Auch ist aufgrund von potentiellen Wirkverlusten oder der Entwicklung von Unverträglichkeiten, die unter der chronischen Anwendung von Arzneimitteln bei progredient verlaufenden Krankheiten auftreten können, die Verfügbarkeit von alternativen Behandlungsoptionen von hoher Wichtigkeit.

Von allen bDMARD sind die TNF- α -Inhibitoren im medizinischen Versorgungsalltag am längsten etabliert. Dennoch erreicht ein signifikanter Anteil der Patienten entweder gar keine bzw. keine klinisch bedeutsame Verbesserung der Anzeichen und Symptome, oder erfährt einen Wirkverlust über die Zeit. Des Weiteren ist die Anwendung von TNF- α -Inhibitoren mit Risiken für opportunistische und andere Infektionen, Demyelinisierungskrankheiten, Reaktivierung einer Tuberkulose und einer Exazerbation einer Herzinsuffizienz assoziiert.

Ixekizumab deckt den therapeutischen Bedarf im Anwendungsgebiet, sowohl für Patienten, die unzureichend auf eine vorhergehende Therapie mit DMARD angesprochen haben und erstmalig für ein Biologikum in Frage kommen (Teilanwendungsgebiet A1), als auch für Patienten, die unzureichend auf eine vorhergehende Therapie mit bDMARD angesprochen haben (Teilanwendungsgebiet A2). Ixekizumab reduziert die Krankheitsaktivität in allen Domänen der Erkrankung einschließlich der Psoriasis, und führt zu einer Verbesserung der körperlichen Funktionalität und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.

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	Anwendungsgebiet ^b	29.133
	Teilanwendungsgebiet A1	20.102
	Teilanwendungsgebiet A2	9.031

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.
b: Zielpopulation laut Zulassung: erwachsene Patienten mit aktiver PSA, die nicht ausreichend auf eine oder mehrere DMARD angesprochen oder diese nicht vertragen haben.

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. 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)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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	Anwendungsgebiet	Erwachsene Patienten mit aktiver PsA, die nicht ausreichend auf eine oder mehrere DMARD angesprochen oder diese nicht vertragen haben^b.		29.133
	Teilanwendungsgebiet A1	Erwachsene Patienten mit aktiver PsA, die unzureichend auf eine vorherige Therapie mit DMARD angesprochen haben.	Beträchtlicher Zusatznutzen	20.102
	Teilanwendungsgebiet A2	Erwachsene Patienten mit aktiver PsA, die unzureichend auf eine vorherige Therapie mit bDMARD angesprochen haben.	Zusatznutzen nicht belegt	9.031
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Zielpopulation laut Zulassung.</p>				

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
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung		
A	Teilanwendungsgebiet A1	Ixekizumab (Monotherapie): 23.807,97	Ixekizumab (Monotherapie): 478.587.812,94
		Ixekizumab in Kombination mit Methotrexat: 23.859,76 - 23.988,24	Ixekizumab in Kombination mit Methotrexat: 479.628.895,52 - 482.211.600,48
A	Teilanwendungsgebiet A2	Ixekizumab (Monotherapie): 23.807,97	Ixekizumab (Monotherapie): 215.009.777,07
		Ixekizumab in Kombination mit Methotrexat: 23.859,76 - 23.988,24	Ixekizumab in Kombination mit Methotrexat: 215.477.492,56 - 216.637.795,44

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

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.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Ixekizumab (Monotherapie): 693.597.590,01
Ixekizumab in Kombination mit Methotrexat: 695.106.388,08 - 698.849.395,92

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
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Teilanwendungsgebiet A1	Erwachsene Patienten mit aktiver PsA, die unzureichend auf eine vorherige Therapie mit DMARD angesprochen haben.	Ixekizumab (Monotherapie): 23.807,97 Ixekizumab in Kombination mit Methotrexat: 23.859,76 - 23.988,24	Ixekizumab (Monotherapie) : 478.587.812,94 Ixekizumab in Kombination mit Methotrexat: 479.628.895,52 - 482.211.600,48
A	Teilanwendungsgebiet A2	Erwachsene Patienten mit aktiver PsA, die unzureichend auf eine vorherige Therapie mit bDMARD angesprochen haben.	Nicht zutreffend ^b .	Nicht zutreffend ^b .
MTX: Methotrexat. a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Kein Zusatznutzen beansprucht.				

Geben Sie in Tabelle 1-14 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete für Patientengruppen mit

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-13.

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

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Ixekizumab (Monotherapie): 478.587.812,94
Ixekizumab in Kombination mit Methotrexat: 479.628.895,52 - 482.211.600,48

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
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung				
A	Teilanwendungsgebiet A1	Adalimumab	Erwachsene Patienten mit aktiver PsA, die unzureichend auf eine vorherige Therapie mit DMARD angesprochen haben	21.568,04	433.560.740,08
		Adalimumab in Kombination mit Methotrexat		21.619,83 - 21.748,31	434.601.822,66 - 437.184.527,62
		Etanercept		21.568,04	433.560.740,08
		Etanercept in Kombination mit Methotrexat		21.619,83 - 21.748,31	434.601.822,66 - 437.184.527,62
		Infliximab		23.724,29	476.905.677,58
Infliximab in Kombination mit Methotrexat	23.776,08 - 23.904,56	477.946.760,16 - 480.529.465,12			
Golimumab	20.216,06	406.383.238,12			
Golimumab in Kombination mit Methotrexat	20.267,85 - 20.396,33	407.424.320,70 - 410.007.025,66			
A	Teilanwendungsgebiet A2	Adalimumab	Erwachsene Patienten mit aktiver PsA, die unzureichend auf eine vorherige Therapie mit bDMARD angesprochen haben	21.568,04	194.780.969,24
		Adalimumab in Kombination mit Methotrexat		21.619,83 - 21.748,31	195.248.684,73 - 196.408.987,61
		Etanercept		21.568,04	194.780.969,24
		Etanercept in Kombination mit Methotrexat		21.619,83 - 21.748,31	195.248.684,73 - 196.408.987,61
		Infliximab		23.724,29	214.254.062,99
Infliximab in Kombination mit Methotrexat	23.776,08 - 23.904,56	214.721.778,48 - 215.882.081,36			
Golimumab	20.216,06	182.571.237,86			
Golimumab in Kombination mit Methotrexat	20.267,85 - 20.396,33	183.038.953,35 - 184.199.256,23			
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.					

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 Erkrankungen Erfahrung hat, für die Ixekizumab angezeigt ist.

Die empfohlene Dosis für Patienten mit PsA beträgt 160 mg mittels subkutaner Injektion (zwei 80 mg Injektionen) in Woche 0, gefolgt von 80 mg (eine Injektion) alle vier Wochen. Für Patienten mit gleichzeitiger mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis wird das gleiche Dosierungsschema wie für Plaque-Psoriasis empfohlen (d.h. 160 mg mittels subkutaner Injektion in Woche 0, gefolgt von 80 mg in den Wochen 2, 4, 6, 8, 10 und 12; die anschließende Erhaltungsdosis beträgt 80 mg alle 4 Wochen).

Bei Patienten, die nach 16 bis 20 Wochen nicht auf die Behandlung angesprochen haben, sollte ein Absetzen der Behandlung in Erwägung gezogen werden.

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 am häufigsten gemeldeten unerwünschten Arzneimittelwirkungen sind Reaktionen an der Injektionsstelle und Infektionen der oberen Atemwege.

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.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Falls eine schwerwiegende Überempfindlichkeitsreaktion auftritt, sollte die Verabreichung 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 sollen während und für mindestens zehn Wochen nach der Behandlung eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden.

Es wurden keine Wechselwirkungen beobachtet, wenn Ixekizumab in Kombination mit Methotrexat und/oder Kortikosteroiden bei Patienten mit PsA verabreicht wurde.