

**Dossier zur Nutzenbewertung
gemäß § 35a SGB V**

Ixekizumab (Taltz®)

Lilly Deutschland GmbH

Modul 1 B

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 23.07.2020

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	5
1.1 Administrative Informationen	6
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	7
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	8
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie	11
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	13
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	19
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	22
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	24

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	6
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	6
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	7
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	8
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	9
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	11
Tabelle 1-7: Für den Evidenztransfer berücksichtigte Endpunkte sowie die zugehörigen Ergebnisse	15
Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	16
Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	21
Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	21
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	22
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)	23

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AESI	Adverse Event of Special Interest (unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse)
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
C1q	Komplementkomponente C1q
CDLQI	Children's Dermatology Life Quality Index
CRP	C-reaktives Protein
DLQI	Dermatology Life Quality Index
DMARD	Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs (krankheitsmodifizierende Antirheumatika)
EMA	European Medicines Agency
Fc γ	Rezeptor, der den konstanten Abschnitt (Fc-Region) von Immunglobulinen bindet
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
ggü.	gegenüber
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GmbH	Gesellschaft mit beschränkter Haftung
IgG4	Immunglobulin G4-Subklasse
IL-12/23	Interleukin 12/23
IL-17	Interleukin-17 (Buchstaben für die verschiedenen Subtypen des IL-17)
kg	Kilogramm
mg	Milligramm
MRT	Magnetresonanztomographie
MwSt	Mehrwertsteuer
NAPSI	Nail Psoriasis Severity Index
NSAR	nicht-steroidale Antirheumatika
PASI	Psoriasis Area and Severity Index
pM	picomolar
PUVA	Psoralen plus Ultraviolett-A Licht
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TNF- α	Tumornekrosefaktor-alpha
UE	unerwünschtes Ereignis
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 1-2) 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: 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 1-3 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.1)

Tabelle 1-3: 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 (Taltz[®]) ist ein rekombinanter, humanisierter monoklonaler Antikörper der Immunglobulin G4-Subklasse (IgG4); es bindet mit hoher Affinität und Spezifität an das proinflammatorische Zytokin Interleukin-17A (IL-17A). Durch die Bindung an IL-17A verhindert Ixekizumab die Interaktion von IL-17A mit seinem Rezeptor und damit die Aktivierung der nachgeschalteten Transduktionswege. Ixekizumab gehört daher zur pharmakologischen Klasse der Interleukin-Inhibitoren.

IL-17A wurde als das zentrale Effektor-Zytokin mit Auswirkungen auf die primäre Pathologie der Psoriasis identifiziert. Es trägt neben anderen Zytokinen zur Aktivierung und Hyperproliferation von Keratinozyten, zur Produktion antimikrobieller Peptide sowie zur Rekrutierung von Immunozyten bei, wodurch entzündliche Reaktionen in der Haut verstärkt werden. Die Bindung von Ixekizumab an IL-17A resultiert in einer Modulation der durch IL-17A ausgelösten bzw. regulierten biologischen Prozesse.

Ixekizumab weist sowohl bei Erwachsenen als auch bei Kindern und Jugendlichen den gleichen Wirkmechanismus auf. Neuere Daten deuten an, dass Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen – ähnlich wie bei Erwachsenen – als Teil einer generalisierten entzündlichen Diathese zu verstehen ist. Bezüglich der pathogenetischen Mechanismen bei der Psoriasis scheinen zwischen erwachsenen und pädiatrischen Patienten keine relevanten Unterschiede zu bestehen.

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 1-4 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 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier^a
Ixekizumab ist angezeigt für die Behandlung von mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen ab einem Alter von 6 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 25 kg, die für eine systemische Therapie in Frage kommen.	26.06.2020	B
Abkürzungen: kg: Kilogramm. a: Angabe „A“ bis „Z“. Es sind keine Verweise auf Abschnitt 5.1 der Fachinformation enthalten.		

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 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)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
<p>Plaque-Psoriasis</p> <p>Taltz ist angezeigt für die Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie in Frage kommen.</p>	25.04.2016
<p>Psoriasis-Arthritis</p> <p>Taltz, 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).</p>	18.01.2018
<p>Axiale Spondyloarthritis</p> <p><u>Ankylosierende Spondylitis (Röntgenologische axiale Spondyloarthritis)</u></p> <p>Taltz ist angezeigt für die Behandlung erwachsener Patienten mit aktiver röntgenologischer axialer Spondyloarthritis, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben.</p> <p><u>Nicht-röntgenologische axiale Spondyloarthritis</u></p> <p>Taltz ist angezeigt für die Behandlung erwachsener Patienten mit aktiver nicht-röntgenologischer axialer Spondyloarthritis mit objektiven Anzeichen einer Entzündung, nachgewiesen durch erhöhtes C-reaktives Protein (CRP) und/oder Magnetresonanztomographie (MRT), die unzureichend auf nicht-steroidale Antirheumatika (NSAR) angesprochen haben.</p>	02.06.2020
<p>Abkürzungen: C1q: Komplementkomponente C1q; CRP: C-reaktives Protein; DMARD: krankheitsmodifizierende Antirheumatika; Fcγ: Rezeptor, der den konstanten Abschnitt (Fc-Region) von Immunglobulinen bindet; IgG4: Immunglobulin G4-Subklasse; IL-17: Interleukin-17 der entsprechenden Subtypen; MRT: Magnetresonanztomographie; NSAR: nicht-steroidale Antirheumatika; pM: picomolar.</p> <p>Abschnitt 5.1: Pharmakodynamische Eigenschaften</p> <p>Plaque-Psoriasis</p> <p>In Abschnitt 5.1 der Fachinformation sind keine Verweise enthalten.</p> <p>Psoriasis-Arthritis</p> <p>„Pharmakotherapeutische Gruppe: Immunsuppressiva, Interleukin-Inhibitoren, ATC Code: L04AC13.“</p> <p><u>Wirkmechanismus</u></p> <p>„Ixezumab ist ein monoklonaler IgG4-Antikörper, der mit hoher Affinität (< 3 pM) und Spezifität an Interleukin 17A (sowohl IL-17A als auch IL-17 A/F) bindet. Erhöhte IL-17A Konzentrationen wurden aufgrund einer Stimulierung der Proliferation und Aktivierung von Keratinozyten mit der Pathogenese von Psoriasis in Verbindung gebracht. Erhöhte IL-17A-Konzentrationen stehen auch mit der Pathogenese von Psoriasis Arthritis und axialer Spondyloarthritis durch das Fördern von Entzündungen, die zu erosiven Knochenschäden und pathologischer Knochenneubildung führen, in Verbindung. Die Neutralisierung von IL-17A durch Ixezumab hemmt diese Prozesse. Ixezumab bindet nicht an die Liganden IL-17B, IL-17C,</p>	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

IL-17D, IL-17E oder IL-17F.

Assays zur Bestimmung der In-vitro-Bindung bestätigten, dass Ixekizumab nicht an die humanen Fcγ-Rezeptoren I, IIa und IIIa oder an den Komplementfaktor C1q bindet.“

Pharmakodynamische Wirkungen

„Ixekizumab moduliert die biologischen Reaktionen, die durch IL-17A ausgelöst oder reguliert werden. Basierend auf den Psoriasis-Hautbiopsie-Daten aus einer Phase I-Studie kam es zu einem dosisabhängigen Trend in Richtung einer verminderten Epidermisstärke, einer verminderten Anzahl an proliferierenden Keratinozyten, T-Zellen und dendritischen Zellen sowie auch einer Reduktion der lokalen Entzündungsmarker ab Studienbeginn bis zu Tag 43. Folglich reduziert die Behandlung mit Ixekizumab die in den Läsionen bei Plaque-Psoriasis vorliegenden Erytheme, Verhärtungen und Schuppungen. Es wurde gezeigt, dass Taltz die Spiegel von C-reaktivem Protein, einem Entzündungsmarker, innerhalb der ersten Behandlungswoche senkt.“

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

„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.“

[Es folgt eine Beschreibung der pivotalen zulassungsrelevanten Studien SPIRIT-P1 und SPIRIT-P2; Details können der Fachinformation (Stand Juni 2020) entnommen werden].

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Taltz eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen in der Indikation Plaque-Psoriasis und Psoriasis-Arthritis/axialer Spondyloarthritis gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

Axiale Spondyloarthritis

In Abschnitt 5.1 der Fachinformation sind keine Verweise enthalten.

Das Anwendungsgebiet Axiale Spondyloarthritis ist Teil des vorliegenden gebündelten Dossiers, wird jedoch in Modul 1 A abgedeckt.

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 1-6 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 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
B	Mittelschwere bis schwere Plaque-Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen ab 6 Jahren mit mindestens 25 kg Körpergewicht, die für eine systemische Therapie in Frage kommen.	Adalimumab oder Etanercept oder <u>Ustekinumab</u>

Abkürzungen: kg: Kilogramm.
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.
b: Es ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichung zu markieren.
Das Anwendungsgebiet Axiale Spondyloarthritis ist Teil des vorliegenden gebündelten Dossiers, wird jedoch in Modul 1 A abgedeckt.

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

Am 27. Juni 2019 fand zwischen dem pharmazeutischen Unternehmer und dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) ein Beratungsgespräch statt (Beratungsanforderung 2019-B-096). Der G-BA bestimmte im Rahmen des Gesprächs für Kinder und Jugendliche ab einem Alter von 6 Jahren mit Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie in Frage kommen, die Wirkstoffe Adalimumab, Etanercept und Ustekinumab als gleichermaßen zweckmäßige Vergleichstherapien (ZVT) für Ixekizumab. Bezüglich der Umsetzung der ZVT wurde seitens des G-BA auf die einzelnen Besonderheiten bzw. Unterschiede der Zulassungen hingewiesen. Zum Zeitpunkt des Beratungsgesprächs war Ustekinumab für Kinder und Jugendliche ab 12 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis zugelassen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Die Bewertung des medizinischen Zusatznutzens von Ixekizumab in der Plaque-Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen erfolgt anhand eines Evidenztransfers, für den die Daten der Studie IXORA-S herangezogen werden, welche die Wirksamkeit und Sicherheit von Ixekizumab ggü. Ustekinumab bei Erwachsenen untersuchte. Die Studie umfasste adulte Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die auf mindestens eine systemische Therapie einschließlich Ciclosporin, Methotrexat oder Psoralen plus Ultraviolett-A Licht (PUVA) nur unzureichend angesprochen hatten, oder bei denen eine Kontraindikation/Unverträglichkeit ggü. solchen Therapien vorlag. Basierend auf den Daten dieser Studie sprach der G-BA bereits einen Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen für Ixekizumab für erwachsene Patienten im genannten Anwendungsgebiet aus.

Supportiv wird im vorliegenden Dossier ein Vergleich zwischen Ixekizumab und Etanercept über 12 Wochen auf Basis der Zulassungsstudie IXORA-PEDS dargestellt.

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 das vorliegende Anwendungsgebiet liegt die Zulassungsstudie IXORA-PEDS vor. Hierbei handelt es sich um eine internationale, multizentrische, doppelblinde, randomisierte, Placebo-kontrollierte Phase 3 Studie, welche die Wirksamkeit und Sicherheit von Ixekizumab im Vergleich zu Placebo bei Patienten im Alter von 6 bis < 18 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis untersuchte. Die doppelblinde Behandlungsphase umfasste 12 Wochen, die Behandlung mit Ixekizumab erfolgte jedoch insgesamt über 108 Wochen. Im Rahmen des Protokoll-Addendums 2, welches das Hauptprotokoll ergänzt, wurden Patienten in einem Referenzarm über einen Zeitraum von 12 Wochen mit Etanercept gemäß Zulassung behandelt. Das Design der Studie IXORA-PEDS wurde in Einklang mit den regulatorischen Behörden entwickelt.

Gemäß G-BA können bei chronischen Erkrankungen nur dann Daten für die Ableitung eines Zusatznutzens genutzt werden, wenn eine Mindestbehandlungsdauer von 24 Wochen im Interventions- und Kontrollarm vorliegt. Dies trifft für die Studie IXORA-PEDS nicht zu. Daher erfolgte für die Ableitung des Zusatznutzens ein Evidenztransfer von erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis auf Basis der bereits bewerteten Studie IXORA-S auf die pädiatrische Population. Die hierfür benötigten Daten für die pädiatrische Population wurden aus der Studie IXORA-PEDS extrahiert. Um diesen Evidenztransfer valide durchführen zu können, galt es nach Vorgabe des G-BA und der European Medicines Agency (EMA) folgende Punkte zu erfüllen:

Vergleichbarer Wirkmechanismus

Der monoklonale Antikörper Ixekizumab weist sowohl bei Erwachsenen als auch bei Kindern und Jugendlichen den gleichen Wirkmechanismus auf.

In der Studie IXORA-PEDS wurde ein Phase 2/3-Pharmakokinetik-Modell basierend auf der erwachsenen Population verwendet, um eine Simulation der Pharmakokinetik/Pharmakodynamik durchzuführen. Bezüglich der Pharmakologie zeigte sich kein Unterschied zwischen der pädiatrischen und der erwachsenen Population.

Vergleichbare Erkrankungsmanifestation und -progression

Psoriasis ist eine chronische, immun-vermittelte, entzündliche Erkrankung der Haut mit einer genetischen Prädisposition. Man geht davon aus, dass die Ätiologie der Psoriasis auf einem Zusammenspiel zwischen genetischen und Umweltfaktoren, Infektionen sowie Einflüssen der Lebensführung basiert. Die chronische Plaque-Psoriasis ist sowohl bei pädiatrischen als auch bei erwachsenen Patienten die häufigste Erscheinungsform der Erkrankung. Die grundlegende Symptomatik ist über alle Altersgruppen hinweg ähnlich. Somit ist die Erkrankungsmanifestation und -progression in der Population der Erwachsenen und der Population der Kinder und Jugendlichen vergleichbar.

Ein Zusatznutzen in der erwachsenen Population liegt vor

Im Beschluss des G-BA vom 17. August 2017 wurde für erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die auf andere systemische Therapien einschließlich Ciclosporin, Methotrexat oder PUVA nur unzureichend angesprochen haben, oder bei denen eine Kontraindikation oder Unverträglichkeit gegenüber solchen Therapien vorliegt (Population B), ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen ausgesprochen. Die Nutzenbewertung für die Population B basierte auf Ergebnissen der Studie IXORA-S, welche die Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit von Ixekizumab gegenüber Ustekinumab bei Patienten mit den genannten Charakteristika untersuchte.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie stimmt überein

Sowohl für die erwachsene als auch für die pädiatrische Population wurde Ustekinumab vom G-BA als mögliche ZVT bestimmt. Zum Zeitpunkt der Festlegung der ZVT konnten gemäß der Fachinformation Kinder und Jugendliche von 12-17 Jahren mit einer mittelschweren bis schweren Plaque-Psoriasis mit Ustekinumab behandelt werden.

Vergleichbares klinisches Ansprechen (Wirksamkeit und Sicherheit)

Dieses Kriterium wurde mittels des in Modul 4 dargestellten Evidenztransfers untersucht. Hierfür wurden der direkte Vergleich der Wirkstoffe Ixekizumab und Ustekinumab aus der Studie IXORA-S herangezogen, sowie die mit Ixekizumab behandelten Patienten der Studie IXORA-PEDS berücksichtigt.

Für den Evidenztransfer wurden in einem ersten Schritt die Studienpopulationen der Studien IXORA-S und IXORA-PEDS auf die Ein- und Ausschlusskriterien der jeweils anderen Studie adjustiert, um eine Vergleichbarkeit der Ixekizumab-Studienpopulationen zu ermöglichen. In einem zweiten Schritt wurden dann die Ergebnisse für die beiden adjustierten Ixekizumab-Studienpopulationen auf gleichgerichtete Effekte zu Woche 24 untersucht. Dies diente als Basis für die Übertragung der Evidenz der Erwachsenenpopulation (und damit des Zusatznutzens) auf Kinder und Jugendliche mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis. Im Hinblick auf die pädiatrische Population wurden dabei Patienten berücksichtigt, die zu Beginn der IXORA-PEDS Studie in den Ixekizumab-Arm randomisiert wurden, mindestens 12 Jahre alt waren und über 50 kg wogen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Für den Evidenztransfer wurden ausschließlich Endpunkte herangezogen, welche die Grundlage für den Beschluss zum Verfahren von Ixekizumab bei erwachsenen Patienten bildeten. Die Endpunkte wurden in der Population der Erwachsenen und bei den Kindern/Jugendlichen vergleichbar operationalisiert, so dass sie eine Aussage hinsichtlich der Effektrichtung erlauben.

Die folgende Tabelle fasst die für den Evidenztransfer berücksichtigten patientenrelevanten Endpunkte sowie die zugehörigen Ergebnisse zusammen:

Tabelle 1-7: Für den Evidenztransfer berücksichtigte Endpunkte sowie die zugehörigen Ergebnisse

Messinstrument Endpunkt (Operationalisierung)	Ergebnisse der adjustierten Ixekizumab Populationen der Studien IXORA-PEDS (Kinder und Jugendliche) und IXORA-S (Erwachsene)
Morbidität	
PASI (Anteil der Patienten mit einer PASI Reduktion von $\geq 75\%$, $\geq 90\%$ und 100%)	gleichgerichtete positive Effekte/ähnliche Größenordnung
NAPSI (Anteil der Patienten mit Erreichen eines NAPSI Scores von 0 für psoriatische Nagelbeteiligung)	gleichgerichtete positive Effekte/ähnliche Größenordnung
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	
(C)DLQI (Anteil der Patienten mit nicht oder kaum beeinträchtigter krankheitsspezifischer gesundheitsbezogener Lebensqualität ([C]DLQI Score von 0 oder 1))	gleichgerichtete positive Effekte/ähnliche Größenordnung
Sicherheit	
Anteil der Patienten mit UE, SUE, Therapieabbruch aufgrund von UE sowie AESI	gleichgerichtete Effekte/ähnliches Verträglichkeitsprofil (gute Verträglichkeit)
Abkürzungen: AESI: Adverse Event of Special Interest; (C)DLQI: (Children's) Dermatology Life Quality Index; NAPSI: Nail Psoriasis Severity Index; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis.	

Um die Ergebnisse des Evidenztransfers zu untermauern, werden im vorliegenden Dossier zusätzlich der Vergleich von Ixekizumab und Etanercept auf Basis des Protokoll-Addendums 2 der Studie IXORA-PEDS zu Woche 12 sowie die Langzeitsicherheit von Ixekizumab auf Basis der Studie IXORA-PEDS (48-Wochen-Datenbankschluss) gezeigt.

Im Ixekizumab-Arm zeigen sich zu Woche 12 ebenfalls konsistente und positive Effekte bezüglich der Morbidität. Die Sicherheitsdaten zu Woche 12 sowie die Langzeitsicherheitsdaten belegen zudem die gute Verträglichkeit von Ixekizumab, und unterstreichen damit die Ergebnisse des Evidenztransfers.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Die Subgruppenanalysen der supportiven 12-Wochen-Analyse belegen außerdem, dass das „Alter“ in Bezug auf die Sicherheit und Wirksamkeit kein Effektmodifikator ist. Dies kann generell als Indikator für ein vom Alter unabhängiges klinisches Ansprechen gewertet werden.

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	
B	Mittelschwere bis schwere Plaque-Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen ab 6 Jahren mit mindestens 25 kg Körpergewicht, die für eine systemische Therapie in Frage kommen.	ja
Abkürzungen: kg: Kilogramm. a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“. Das Anwendungsgebiet Axiale Spondyloarthritis ist Teil des vorliegenden gebündelten Dossiers, wird jedoch in Modul 1 A abgedeckt.		

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)

Aussagekraft der für den Evidenztransfer vorgelegten Nachweise

Die Studie IXORA-PEDS ist eine multizentrische, doppelblinde, randomisierte, Placebo-kontrollierte Phase 3 Studie, die die Wirksamkeit und Sicherheit von Ixekizumab im Vergleich zu Placebo bei Patienten im Alter von 6 bis < 18 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis untersucht. Die IXORA-S Studie ist eine internationale,

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

multizentrische, randomisierte, 2-armige, aktivkontrollierte, doppelblinde, parallele Phase 3 Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Ixekizumab im Vergleich zu Ustekinumab bei erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die auf mindestens eine systemische Therapie einschließlich Ciclosporin, Methotrexat oder Phototherapie nur unzureichend angesprochen haben oder bei denen eine Kontraindikation oder Unverträglichkeit gegenüber solchen Therapien vorlag.

Beide Studien entsprechen der Evidenzstufe Ib.

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene für beide Studien insgesamt als niedrig und auf Ebene der für den Evidenztransfer relevanten Endpunkte ebenfalls als niedrig eingestuft.

Insgesamt betrachtet ist die Aussagekraft der beiden Studien hoch und für eine valide Beurteilung des Zusatznutzens von Ixekizumab geeignet.

Ableitung des Zusatznutzens

Der in diesem Nutzendossier dargestellte Evidenztransfer ermöglicht eine Übertragung des bereits zugesprochenen Zusatznutzens von Ixekizumab bei erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis (Studie IXORA-S) auf die neu zugelassene Indikationserweiterung von Ixekizumab bei pädiatrischen Patienten.

Der Evidenztransfer basiert auf den Wirksamkeits- und Sicherheitsvariablen, welche die Grundlage für den Beschluss zum Verfahren von Ixekizumab bei erwachsenen Patienten und damit für den attestierten Zusatznutzen in dieser Population bildeten. Die im Rahmen des Evidenztransfers untersuchte Patientenpopulation umfasst Kinder und Jugendliche, die mindestens 12 Jahre alt waren. Die Ergebnisse lassen sich auch auf 6-11-jährige Patienten übertragen, da die Wirksamkeit und Sicherheit von Ixekizumab nicht vom Alter beeinflusst werden.

Die im Rahmen des Evidenztransfers für die adjustierte adulte und adjustierte pädiatrische Population generierten Daten zeigen gleichgerichtete positive Effekte für die Endpunkte PASI-Reduktion (von $\geq 75\%$, $\geq 90\%$ und 100%), Erreichen eines NAPSIScores von 0 sowie Erreichen eines (C)DLQIScores von 0 oder 1. Die Ergebnisse der Untersuchungen zur Sicherheit lassen zudem darauf schließen, dass das Verträglichkeitsprofil für Kinder/Jugendliche und Erwachsene insgesamt ähnlich ist und für beide Populationen eine gute Verträglichkeit besteht. Sowohl in der Studie IXORA-S als auch in der Studie IXORA-PEDS wurde keine bedeutsame Effektmodifikation durch das Alter beobachtet.

Die im Zuge des Evidenztransfers durchgeführten Analysen legen demzufolge den Schluss nahe, dass sich die Effekte von Ixekizumab zwischen Kindern/Jugendlichen und Erwachsenen nicht unterscheiden.

Die für die Ableitung des Zusatznutzens von Ixekizumab vorgelegten Ergebnisse des Evidenztransfers werden zudem durch die guten Ergebnisse der supportiv dargestellten

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

12-Wochen-Analyse und die gute Verträglichkeit in den ebenfalls supportiv präsentierten Langzeitsicherheitsdaten gestützt.

Die im vorliegenden Dossier dargestellten Daten erfüllen die Kriterien des G-BA und der EMA für einen Evidenztransfer. Die Ähnlichkeit bzw. Übereinstimmung hinsichtlich der Pharmakologie, Erkrankungsmanifestation und -progression sowie des klinischen Ansprechens (Wirksamkeit und Sicherheit) ist gegeben und wird im Dossier dargelegt. Das Vorliegen eines Zusatznutzens in der Population, von der aus eine Übertragung der Evidenz stattfinden soll, ebenso wie eine mit Ustekinumab für beide Populationen identische ZVT bilden für den G-BA die Voraussetzungen für einen Evidenztransfer und werden in diesem Verfahren erfüllt.

Zusammenfassend wird analog zu dem Beschluss von Ixekizumab in der vom G-BA definierten Teilpopulation „Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die auf andere systemische Therapien einschließlich Ciclosporin, Methotrexat oder PUVA nur unzureichend angesprochen haben, oder bei denen eine Kontraindikation oder Unverträglichkeit gegenüber solchen Therapien vorliegt“ auf Basis des Evidenztransfers ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen bei Kindern und Jugendlichen ab 6 Jahren in der vorliegenden Indikationserweiterung abgeleitet.

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)

Psoriasis ist eine chronische, immun-vermittelte Erkrankung der Haut mit anerkannter genetischer Prädisposition. Die Erkrankung ist gekennzeichnet durch eine anhaltende Entzündung, die zu unkontrollierter Proliferation und dysfunktionaler Differenzierung von Keratinozyten führt. Die Verknüpfung mit einer Vielzahl an Begleiterkrankungen zeigt, dass die der Psoriasis zugrunde liegenden entzündlichen Prozesse nicht auf die Haut limitiert sind, sondern auch diverse Organsysteme betreffen.

Die Zielpopulation im Anwendungsgebiet B sind Kinder und Jugendliche ab 6 Jahren mit mindestens 25 kg Körpergewicht mit mittelschwerer bis schweren Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie in Frage kommen.

Bei etwa einem Drittel der erwachsenen Psoriatiker liegt der Erkrankungsbeginn im Kindes- bzw. Jugendalter. Es existieren unterschiedliche Erscheinungsbilder und Schweregrade der Erkrankung, wobei die Schweregrade mit Hilfe krankheitsspezifischer Messinstrumente ermittelt werden. Die chronische Plaque-Psoriasis ist bei Kindern und Jugendlichen die häufigste Erscheinungsform der Erkrankung, etwa 70% der pädiatrischen Patienten mit Psoriasis leiden an dieser Unterart. Charakteristisch für die Plaque-Psoriasis sind gut abgegrenzte entzündete Stellen, sogenannte Plaques, die typischerweise gerötet und mit übermäßiger silbrig-weißer Schuppung assoziiert sind und vorwiegend an den Streckseiten der Extremitäten sowie im Bereich der behaarten Kopfhaut, am Rumpf, an den Nägeln und im Gesicht auftreten. Histologisch betrachtet zeigen die psoriatischen Plaques eine epidermale Hyperplasie, welche entzündliche Infiltrate überlagert, die sich aus dermalen Immunzellen zusammensetzen. Zudem bilden sich neue Blutgefäße. Betrachtet man die pathogenen Mechanismen der Psoriasis, so scheinen keine relevanten Unterschiede zwischen Erwachsenen und Kindern bzw. Jugendlichen zu existieren.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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)

Die Behandlung der Psoriasis im Kindes- und Jugendalter stellt angesichts der Chronizität und der häufig bedeutsamen Einschränkung der Lebensqualität der Patienten und ihrer Familien eine Herausforderung dar und es besteht ein Bedarf an Therapiealternativen.

Während für erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis diverse systemische Therapeutika zugelassen sind, besitzen konventionelle systemisch applizierte Arzneimittel wie Methotrexat keine Zulassung für den Einsatz bei pädiatrischen Psoriasis-Patienten. Von den Biologika sind in Deutschland für die Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie in Frage kommen, bislang die TNF- α -Inhibitoren Etanercept und Adalimumab sowie der IL-12/23-Inhibitor Ustekinumab zugelassen. Ixekizumab ist der erste IL-17A-Antikörper, der eine Zulassung für Kinder/Jugendliche erhalten hat. Im Gegensatz zu konventionellen systemischen Therapeutika sind Biologika aufgrund der zielgerichteten Wirkung generell mit weniger Nebenwirkungen assoziiert, haben längere Dosierungsintervalle und einen geringeren Bedarf an Monitoring. Im Hinblick auf das Erreichen einer hohen PASI-Reduktion bestand jedoch trotz der bislang zugelassenen Biologika noch ein therapeutischer Bedarf.

Ixekizumab ist seit April 2016 für die Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie in Frage kommen, zugelassen. Seit der Markteinführung der IL-17A-Inhibitoren kann eine nahezu vollständige Erscheinungsfreiheit von psoriatischen Plaques (PASI 90 und höher) für die Mehrzahl der erwachsenen Patienten als neues Therapieziel gesehen werden. Nun ist dieser in der adulten Population bewährte Wirkmechanismus auch für die pädiatrische Population verfügbar und die Erreichbarkeit des hohen Therapieziels für Kinder und Jugendliche greifbar.

Mit Ixekizumab liegt demzufolge eine zusätzliche Behandlungsalternative mit hoher Wirksamkeit und guter Verträglichkeit vor, welche bereits in der adulten Population etabliert ist. Dies erweitert das Portfolio bestehender Therapien und trägt dazu bei, die Herausforderung der adäquaten Behandlung von Kindern und Jugendlichen zu erleichtern.

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)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
B	Mittelschwere bis schwere Plaque-Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen ab 6 Jahren mit mindestens 25 kg Körpergewicht, die für eine systemische Therapie in Frage kommen.	271-2.034

Abkürzungen: kg: Kilogramm.
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.
Das Anwendungsgebiet Axiale Spondyloarthritis ist Teil des vorliegenden gebündelten Dossiers, wird jedoch in Modul 1 A abgedeckt.

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)

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			
B	Mittelschwere bis schwere Plaque-Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen ab 6 Jahren mit mindestens 25 kg Körpergewicht, die für eine systemische Therapie in Frage kommen.	Zielpopulation	gering	271-2.034

Abkürzungen: kg: Kilogramm.
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.
Das Anwendungsgebiet Axiale Spondyloarthritis ist Teil des vorliegenden gebündelten Dossiers, wird jedoch in Modul 1 A abgedeckt.

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 pro Patient 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 pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
B	Mittelschwere bis schwere Plaque-Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen ab 6 Jahren mit mindestens 25 kg Körpergewicht, die für eine systemische Therapie in Frage kommen.	17.630,99 € (18.087,16 €) ^b
Abkürzungen: kg: Kilogramm; MwSt: Mehrwertsteuer. a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: MwSt 19%; Stand Lauer-Taxe 01.06.2020. Das Anwendungsgebiet Axiale Spondyloarthritis ist Teil des vorliegenden gebündelten Dossiers, wird jedoch in Modul 1 A abgedeckt.		

Geben Sie in Tabelle 1-12 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient 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 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient 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
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
B	Mittelschwere bis schwere Plaque-Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen ab 6 Jahren mit mindestens 25 kg Körpergewicht, die für eine systemische Therapie in Frage kommen.	Adalimumab	Zielpopulation	20 mg ^b : 6.268,60 € 11.727,30 € (6.436,56 €- 12.044,37 €) ^c 40 mg ^b : 11.340,07 € 21.360,65 € (11.646,53 €- 21.942,31 €) ^c
		Etanercept	Zielpopulation	3.693,68 € 7.745,30 € (3.790,40 €- 7.958,64 €) ^c
		Ustekinumab	Zielpopulation	20.991,26 € (21.272,36 €) ^c
<p>Abkürzungen: kg: Kilogramm; MwSt: Mehrwertsteuer.</p> <p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>b: Aufgrund der geplanten Festbetragsgruppe für TNF-α-Inhibitoren wird die Preisspanne zwischen Original und Biosimilar angegeben</p> <p>c: MwSt 19%; Stand Lauer-Steuer 01.06.2020.</p> <p>Das Anwendungsgebiet Axiale Spondyloarthritis ist Teil des vorliegenden gebündelten Dossiers, wird jedoch in Modul 1 A abgedeckt.</p>				

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, der Gebrauchsinformation und im EU-Risk-Management-Plan dargestellt.

Das Präparat ist im Kühlschrank bei 2° bis 8° Celsius lichtgeschützt zu lagern; es darf nicht eingefroren werden.

Ixekizumab ist für die Anwendung unter der Anleitung und Aufsicht eines Arztes vorgesehen, der in der Diagnose und Behandlung der Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen Erfahrung hat.

Die empfohlene Dosis für Kinder und Jugendliche mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis mit einem Körpergewicht über 50 kg beträgt 160 mg (zwei 80 mg Injektionen) mittels subkutaner Injektion in Woche 0, gefolgt von 80 mg alle vier Wochen. Für Kinder und Jugendliche mit einem Körpergewicht von 25 kg bis 50 kg beträgt die empfohlene Dosis 80 mg mittels subkutaner Injektion in Woche 0, gefolgt von 40 mg alle vier Wochen.

Kindern und Jugendlichen mit einer verordneten Dosis von 80 mg kann Ixekizumab direkt per Fertigspritze bzw. Fertigpen verabreicht werden. Dosierungen mit 40 mg Ixekizumab müssen von qualifiziertem medizinischem Fachpersonal gemäß Fachinformation zubereitet und verabreicht werden.

Das Körpergewicht des Kindes muss dokumentiert und regelmäßig vor der Dosierung überprüft werden.

Nach einer entsprechenden Schulung zur subkutanen Injektionstechnik können sich Patienten Ixekizumab selbst injizieren, wenn ein Arzt dies als angebracht empfindet. Der Arzt sollte jedoch angemessene Nachkontrollen der Patienten sicherstellen.

Bei Patienten mit klinisch relevanten chronischen Infektionen oder einer Vorgeschichte mit wiederkehrenden Infektionen sollte Ixekizumab mit Vorsicht angewendet werden. Patienten sollten angewiesen werden, ärztlichen Rat einzuholen, wenn Anzeichen oder Symptome auftreten, die auf eine Infektion hindeuten. Sollte sich eine Infektion entwickeln, ist der Patient sorgfältig zu überwachen. Die Behandlung mit Ixekizumab ist zu unterbrechen, falls der Patient

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

auf eine Standardtherapie nicht anspricht oder falls die Infektion schwerwiegend wird. Ixekizumab sollte nicht erneut verabreicht werden, bis die Infektion ausgeheilt ist.

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 sofort unterbrochen und eine geeignete Therapie begonnen werden.

Ixekizumab wird für Patienten mit einer entzündlichen Darmerkrankung nicht empfohlen. Wenn ein Patient Anzeichen und Symptome einer entzündlichen Darmerkrankung oder eine Exazerbation einer bereits existierenden entzündlichen Darmerkrankung entwickelt, sollte Ixekizumab abgesetzt und eine angemessene medizinische Behandlung eingeleitet werden.

Ixekizumab sollte nicht gleichzeitig mit Lebendimpfstoffen angewendet werden.

Eine Wechselwirkungsstudie hat gezeigt, dass die gleichzeitige Gabe von Ixekizumab und Arzneimitteln, die Substrate für Cytochrom-P450 sind, keine klinisch signifikante Auswirkung auf die Pharmakokinetik dieser Arzneimittel hat.

In populationspharmakokinetischen Analysen wurde die Arzneimittel-Clearance von Ixekizumab nicht durch die gleichzeitige Verabreichung von oralen Kortikosteroiden, NSAR, Sulfasalazin oder Methotrexat beeinflusst.

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