



IQWiG-Berichte – Nr. 991

**Ixekizumab
(Plaque-Psoriasis bei Kindern
und Jugendlichen) –**

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Dossierbewertung

Auftrag: A20-65
Version: 1.1
Stand: 08.12.2020

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Ixekizumab (Plaque-Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

27.07.2020

Interne Auftragsnummer

A20-65

Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Medizinisch-fachliche Beratung

- Alexander Nast, Charité Universitätsmedizin Berlin

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur Dossierbewertung. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Kirsten Janke
- Katharina Biester
- Charlotte Hecker
- Marco Knelangen
- Petra Kohlepp
- Sonja Schiller
- Anke Schulz
- Ulrike Seay

Schlagwörter: Ixezumab, Psoriasis, Kind, Adolescent, Nutzenbewertung, NCT03073200

Keywords: Ixezumab, Psoriasis, Child, Adolescent, Benefit Assessment, NCT03073200

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	v
Abbildungsverzeichnis	vi
Abkürzungsverzeichnis	vii
1 Hintergrund	1
1.1 Verlauf des Projekts	1
1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung	1
1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
1.4 Änderungen im Vergleich zu Version 1.0	2
2 Nutzenbewertung	3
2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	3
2.2 Fragestellung	7
2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool	7
2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen	13
2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	14
3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	15
3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 B, Abschnitt 3.2)	15
3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	15
3.1.2 Therapeutischer Bedarf	15
3.1.3 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	15
3.1.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	19
3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 B, Abschnitt 3.3)	20
3.2.1 Behandlungsdauer	20
3.2.2 Verbrauch	20
3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	21
3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	21
3.2.5 Jahrestherapiekosten.....	22
3.2.6 Versorgungsanteile	22
4 Zusammenfassung der Dossierbewertung	23
4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete	23

4.2	Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	23
4.3	Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	24
4.4	Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	25
4.5	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	25
5	Literatur	28
	Anhang A – Charakterisierung der Studie IXORA-PEDS	32
	Anhang B – Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige sowie Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen)	37

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Ixezumab.....	3
Tabelle 3: Ixezumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	6
Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Ixezumab.....	7
Tabelle 5: Ixezumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	14
Tabelle 6: Ixezumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	23
Tabelle 7: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	24
Tabelle 8: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin bzw. Patient.....	25
Tabelle 9: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studie IXORA-PEDS	32
Tabelle 10: Charakterisierung der Intervention in der vom pU eingeschlossenen Studie IXORA-PEDS	34

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Vorgehen des pU zur Bestimmung der GKV- Zielpopulation	16
Abbildung 2: Studiendesign der Studie IXORA-PEDS	36

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
BKK	Betriebskrankenkasse
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
(C)DLQI	(Children's) Dermatology Life Quality Index
DDG	Deutsche Dermatologische Gesellschaft
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
HBV	Hepatitis-B-Virus
ICD-10-GM	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Revision 10, German Modification (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, German Modification)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
M2Q	mindestens 2 Quartale
MTX	Methotrexat
NAPSI	Nail Psoriasis Severity Index
PASI	Psoriasis Area and Severity Index
pU	pharmazeutischer Unternehmer
PUVA	Psoralen und Ultraviolett A-Licht
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch

1 Hintergrund

1.1 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Ixekizumab gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 27.07.2020 übermittelt.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der zu der Nutzenbewertung ein Stellungnahmeverfahren durchführt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen erfolgt durch den G-BA im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer Beraterin / eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

Die Bewertung wurde zudem unter Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen erstellt. Diese Einbindung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen.

1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu der Dossierbewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden gegebenenfalls die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pU finden sich auf der Website des G-BA (www.g-ba.de).

1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 5 Kapitel plus Anhänge. In Kapitel 2 bis 4 sind die wesentlichen Inhalte der Dossierbewertung dargestellt. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Kapitel 2 – Nutzenbewertung	
Abschnitt 2.1	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Abschnitte 2.2 bis 2.5	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Kapitel 3 – Kosten der Therapie	
Abschnitte 3.1 und 3.2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modul 3 B, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3 B, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
Kapitel 4 – Zusammenfassung der Dossierbewertung	
Abschnitte 4.1 bis 4.5	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der wesentlichen Aussagen als Bewertung der Angaben im Dossier des pU nach § 4 Abs. 1 AM-NutzenV [1]
AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Aufgrund der Arbeitsbedingungen während der Corona-Pandemie erfolgte die vorliegende Bewertung ohne Verwendung streng vertraulicher Daten in Modul 5 des Dossiers des pU. Außerdem wurde auf die Erstellung eines Abschnitts mit Kommentaren zu den Modulen 3 B (Abschnitt 3.1) und Modul 4 B des Dossiers verzichtet. Relevante Abweichungen zum Vorgehen des pU sind an den jeweiligen Stellen der Nutzenbewertung beschrieben.

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

1.4 Änderungen im Vergleich zu Version 1.0

Die vorliegende Version 1.1 vom 08.12.2020 ersetzt Version 1.0 der Dossierbewertung vom 29.10.2020. Folgende Änderung ist in Version 1.1 im Vergleich zu Version 1.0 enthalten:

- In den Abschnitten 3.2.3, 3.2.5 und der Tabelle 8 in Abschnitt 4.4 wurde für die zweckmäßige Vergleichstherapie Etanercept die Abweichung der Arzneimittelkosten in der Untergrenze korrigiert.

Das Bewertungsergebnis zur Wahrscheinlichkeit und zum Ausmaß des Zusatznutzens wurde durch diese Änderungen nicht beeinflusst.

2 Nutzenbewertung

2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Ixekizumab gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 27.07.2020 übermittelt.

Aufgrund der Arbeitsbedingungen während der Corona-Pandemie erfolgte die vorliegende Bewertung ohne Verwendung streng vertraulicher Daten in Modul 5 des Dossiers des pU.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Ixekizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Kindern und Jugendlichen mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis ab einem Alter von 6 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 25 kg, die für eine systemische Therapie infrage kommen.

Tabelle 4 zeigt die Fragestellung der Nutzenbewertung und die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Ixekizumab

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
Kinder und Jugendliche mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis ab einem Alter von 6 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 25 kg, die für eine systemische Therapie infrage kommen	Adalimumab oder Etanercept oder Ustekinumab
a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Aus den dargestellten Therapieoptionen der zweckmäßigen Vergleichstherapie wählt der pU Ustekinumab aus.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen.

Ergebnisse

In Übereinstimmung mit dem pU ergab die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools für Kinder und Jugendliche keine randomisierten kontrollierten Studien (RCTs) zum direkten Vergleich von Ixekizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie mit einer für die vorliegende Fragestellung relevanten Mindestdauer von 24 Wochen.

Für die Ableitung des Zusatznutzens von Ixezumab bei Kindern und Jugendlichen überträgt der pU den Zusatznutzen von Ixezumab im Anwendungsgebiet von Erwachsenen mit Plaque-Psoriasis. Hierzu zieht er die Ergebnisse der Ixezumab-Studie IXORA-S bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die auf andere systemische Therapien nur unzureichend angesprochen haben, heran. Die Studie IXORA-S ist bereits aus einer vorhergehenden Nutzenbewertung zu Ixezumab bei Erwachsenen bekannt (Auftrag zur Dossierbewertung A17-07). Für die Kinder und Jugendlichen zieht der pU Daten zu Ixezumab aus der Studie IXORA-PEDS heran. In diese Studie wurden Kinder und Jugendliche zwischen 6 und 17 Jahren (einschließlich), mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis eingeschlossen, die für eine Fototherapie oder eine systemische Behandlung geeignet waren, oder bei denen ein Therapieversagen gegenüber einer topischen Therapie vorlag. Daten zum Vergleich von Ixezumab mit Etanercept wurden in dieser Studie nur innerhalb der ersten 12 Wochen erhoben. Nach 12 Wochen wurden alle Kinder und Jugendlichen auf eine unverblindete Behandlung mit Ixezumab bis Woche 60 umgestellt.

Das Vorgehen des pU, aufgrund für die Nutzenbewertung fehlender direkt vergleichender Studien mit einer Dauer von mindestens 24 Wochen bei Kindern und Jugendlichen, den Zusatznutzen von Erwachsenen zu übertragen, ist nachvollziehbar.

Das Vorgehen des pU zur Übertragung des Zusatznutzens bei Erwachsenen auf Kinder und Jugendliche ist aus mehreren Gründen nicht sachgerecht. Ein Zusatznutzen von Ixezumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Kindern und Jugendlichen im vorliegenden Anwendungsgebiet lässt sich daraus nicht ableiten. Dies wird nachfolgend begründet.

Vorgehen des pU zur Übertragung des Zusatznutzens von Ixezumab bei Erwachsenen auf Kinder und Jugendliche

Ziel des pU ist eine Übertragung des Zusatznutzens von Ixezumab gegenüber Ustekinumab von der erwachsenen Population auf die pädiatrische Population, jeweils mit Plaque-Psoriasis.

In Modul 4 B stellt der pU Daten aus dem randomisierten Vergleich von Ixezumab mit Ustekinumab bei Erwachsenen aus der Studie IXORA-S und Daten zu Ixezumab aus der Studie IXORA-PEDS zu Kindern und Jugendlichen, jeweils zu Woche 24, gegenüber. Dabei bildet der pU aus beiden Studien jeweils Teilpopulationen, indem er orientiert an den Einschlusskriterien der Studien Kriterien festlegt, um einander angegliche Populationen zu erhalten, die somit ausreichend ähnlich für eine Übertragung seien. Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Ixezumab leitet der pU dann allerdings letztendlich nicht auf Basis der von ihm gebildeten Teilpopulationen und gegenübergestellten Daten ab, sondern gemäß Beschluss des G-BA im Bewertungsverfahren für Erwachsene.

Das Vorgehen des pU bei der Übertragung des Zusatznutzens von Erwachsenen auf Kinder und Jugendliche ist aus folgenden Gründen nicht sachgerecht:

- Es fehlt jegliche Auseinandersetzung mit der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie im Anwendungsgebiet für Kinder und Jugendliche. Der pU führt für die weiteren Untersuchungen keine Informationsbeschaffung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie im Anwendungsgebiet der vorliegenden Fragestellung durch. Dies führt zu einer potenziellen inhaltlichen Unvollständigkeit. Beispielsweise identifiziert der pU 2 Studien zu Ustekinumab nicht, die über eine eigens durchgeführte orientierende Suche für die Vergleichstherapie identifiziert wurden. Diese Studien berücksichtigt der pU somit nicht bei seiner Datenaufbereitung.

Darüber hinaus ist das Vorgehen des pU bei der Auswahl der Option der zweckmäßigen Vergleichstherapie inkonsistent. Der pU wählt zunächst Ustekinumab aus den Optionen der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus, benennt in seinem weiteren Vorgehen aber alle 3 Optionen der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

- Die vom pU vorgelegten Auswertungen für die Übertragung des Zusatznutzens sind nicht vollständig. Ergebnisse für die Teilpopulationen legt der pU nur für einen Teil der in den Studien erhobenen patientenrelevanten Endpunkte vor. Insbesondere fehlen Ergebnisse zu ebenfalls in den Studien erhobenen patientenrelevanten Endpunkten der Symptomatik wie zum Beispiel zu Juckreiz und Hautschmerz. Der pU bereitet für die Gegenüberstellung der Daten aus den Studien IXORA-PEDS und IXORA-S außerdem nur Daten zum Auswertungszeitpunkt Woche 24 auf. Dies ist nicht angemessen, da für beide Studien auch spätere Auswertungszeitpunkte (Woche 48 bzw. Woche 52) vorliegen. Der pU bereitet diese verfügbaren Daten für die Nutzenbewertung nicht auf.
- Das Vorgehen des pU bei der Aufarbeitung der Ergebnisse und der Übertragung des Zusatznutzens ist inkonsequent und inhaltlich nicht sachgerecht. Der pU kommt zwar zu dem Schluss, dass durch die Bildung der Teilpopulationen der Studien IXORA-S und IXORA-PEDS, vergleichbare Populationen vorlägen, die eine Übertragung von Ergebnissen erlaubten, allerdings bezieht sich der pU letztendlich in der Übertragung des Zusatznutzens von Ixezumab nicht auf diese aus seiner Sicht vergleichbaren Teilpopulationen:
 - Der pU überträgt den Zusatznutzen nicht auf Basis der Ergebnisse in der von ihm gebildeten Teilpopulation der Erwachsenen aus der Studie IXORA-S, sondern gemäß Beschluss des G-BA im Bewertungsverfahren für Erwachsene und damit auf Basis der Ergebnisse der Gesamtpopulation der Erwachsenen.
 - Der pU überträgt den Zusatznutzen nicht auf die von ihm eingegrenzte Population der Kinder und Jugendlichen, sondern auf alle vom Anwendungsgebiet umfassten Kinder und Jugendlichen. Dies ist nicht sachgerecht, weil durch die Bildung der Teilpopulation die von der Zulassung von Ixezumab umfasste Population der Kinder und Jugendlichen sehr stark eingeschränkt wurde. Ein großer Anteil der von der Zulassung von Ixezumab umfassten Population wird dadurch nicht berücksichtigt.

Insgesamt ist das Vorgehen des pU zur Übertragung des Zusatznutzens von Erwachsenen auf Kinder sowie Jugendliche nicht adäquat. Das Vorgehen des pU bei der Informationsbeschaffung, der Aufarbeitung der Ergebnisse und der Übertragung des Zusatznutzens von Ixezumab ist inhaltlich unvollständig, inkonsequent und führt daher zu einer nicht interpretierbaren Datenlage.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Auf Basis der dargestellten Ergebnisse werden die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens des Wirkstoffs Ixezumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet:

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Ixezumab.

Tabelle 3: Ixezumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Kinder und Jugendliche mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis ab einem Alter von 6 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 25 kg, die für eine systemische Therapie infrage kommen	Adalimumab oder Etanercept oder Ustekinumab	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Ixezumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Kindern und Jugendlichen mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis ab einem Alter von 6 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 25 kg, die für eine systemische Therapie infrage kommen.

Tabelle 4 zeigt die Fragestellung der Nutzenbewertung und die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.

Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Ixezumab

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
Kinder und Jugendliche mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis ab einem Alter von 6 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 25 kg, die für eine systemische Therapie infrage kommen	Adalimumab oder Etanercept oder Ustekinumab
a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Der pU folgt der Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Aus den dargestellten Therapieoptionen wählt der pU Ustekinumab aus.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen.

2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienlisten zu Ixezumab (Stand zum 01.09.2020)
- bibliografische Recherchen zu Ixezumab (letzte Suche am 01.09.2020)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Ixezumab (letzte Suche am 25.05.2020)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Ixezumab (letzte Suche am 01.09.2020)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Ixezumab (letzte Suche am 30.07.2020)
- orientierende Recherche dazu, ob Studien zur zweckmäßigen Vergleichstherapie im Anwendungsgebiet vorliegen (letzte Suche am 16.09.2020)

In Übereinstimmung mit dem pU ergab die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools für Kinder und Jugendliche keine randomisierten kontrollierten Studien (RCTs) zum direkten Vergleich von Ixekizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie mit einer für die vorliegende Fragestellung relevanten Mindestdauer von 24 Wochen.

Für die Ableitung des Zusatznutzens von Ixekizumab bei Kindern und Jugendlichen überträgt der pU den Zusatznutzen von Ixekizumab im Anwendungsgebiet von Erwachsenen mit Plaque-Psoriasis. Hierzu zieht er die Ergebnisse der Ixekizumab-Studie IXORA-S [2] bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die auf andere systemische Therapien nur unzureichend angesprochen haben, heran. Die Studie IXORA-S ist bereits aus einer vorhergehenden Nutzenbewertung zu Ixekizumab bei Erwachsenen bekannt [3,4] (Details siehe unten). Den Ergebnissen zu Erwachsenen stellt der pU Daten zu Ixekizumab für Kinder und Jugendliche aus der Studie IXORA-PEDS gegenüber [5-9].

Das Vorgehen des pU, aufgrund fehlender direkt vergleichender Studien mit einer Dauer von mindestens 24 Wochen bei Kindern und Jugendlichen, Studienergebnisse von Erwachsenen zu übertragen, ist nachvollziehbar. Allerdings ist nicht nachvollziehbar, dass im vorliegenden Anwendungsgebiet solche ausreichend langen Direktvergleiche für Ixekizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht vorliegen. Denn solche Studien werden im vorliegenden Anwendungsgebiet durchgeführt. Beispielsweise liegt für den Wirkstoff Secukinumab, der erst kürzlich, in der Population der vorliegenden Fragestellung, zugelassen wurde, eine Studie mit einem für eine Nutzenbewertung ausreichend langen direkten Vergleich vor [10].

Das Vorgehen des pU zur Übertragung des Zusatznutzens bei Erwachsenen auf Kinder und Jugendliche ist aus mehreren Gründen nicht sachgerecht. Ein Zusatznutzen von Ixekizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Kindern und Jugendlichen im vorliegenden Anwendungsgebiet lässt sich daraus nicht ableiten. Dies wird nachfolgend begründet.

Vom pU vorgelegte Evidenz zur Übertragung des Zusatznutzens

Studie IXORA-PEDS bei Kindern und Jugendlichen

Für Kinder und Jugendliche legt der pU Daten aus der Studie IXORA-PEDS vor. Bei dieser Studie handelt es sich um eine noch laufende Studie, in die Kinder und Jugendliche zwischen 6 und 17 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis eingeschlossen wurden, die für eine Fototherapie oder eine systemische Behandlung geeignet waren, oder bei denen ein Therapieversagen gegenüber einer topischen Therapie vorlag.

In der Studie gab es eine Randomisierung in 3 Arme für den Vergleich von Ixekizumab mit Etanercept oder Placebo und eine Randomisierung in 2 Arme für den Vergleich von Ixekizumab mit Placebo. Da Etanercept nur in einigen Ländern für Kinder und Jugendliche mit schwerer Plaque-Psoriasis zugelassen ist [11], wurden in diesen Ländern nur Kinder und Jugendliche mit schwerer Plaque-Psoriasis für den Vergleich von Ixekizumab mit Etanercept oder Placebo

randomisiert. Kinder und Jugendliche mit mittelschwerer Plaque-Psoriasis sowie Kinder und Jugendliche mit schwerer Plaque-Psoriasis in Ländern ohne eine entsprechende Zulassung von Etanercept, wurden auf den Vergleich von Ixekizumab mit Placebo randomisiert. Nach 12 Wochen wurden alle Kinder und Jugendlichen auf eine unverblindete Behandlung mit Ixekizumab bis Woche 60 umgestellt. Somit liegen aus der Studie IXORA-PEDS Ergebnisse zum direkten Vergleich von Ixekizumab mit Etanercept nur für 12 Wochen vor. Diese Ergebnisse zieht der pU aufgrund der für die Nutzenbewertung zu kurzen Dauer des direkten Vergleichs für die Ableitung des Zusatznutzens nicht heran. Das ist sachgerecht. Der pU stellt die Ergebnisse aber ergänzend dar (siehe unten).

Ergebnisse aus dem Studienarm der Studie IXORA-PEDS, in dem Kinder und Jugendliche mit Ixekizumab behandelt wurden, sind für die Auswertungszeitpunkte Woche 24 und Woche 48 verfügbar. Der pU betrachtet bei seinem Vorgehen ausschließlich Daten zu Ixekizumab zu Woche 24. Zur Woche 48 stellt er ausschließlich Ergebnisse zu Nebenwirkungen dar, obwohl auch Ergebnisse zu Nutzenendpunkten erhoben wurden. Die Ergebnisse zu den Nebenwirkungen stellt der pU ergänzend dar. Er begründet nicht, warum er den verfügbaren späteren Auswertungszeitpunkt Woche 48 in seinem Vorgehen nicht für alle relevanten Endpunkte berücksichtigt.

Details zu Studiendesign und -charakteristika sowie Interventionscharakteristika der Studie IXORA-PEDS finden sich in Anhang A.

Studie IXORA-S bei Erwachsenen

Für Erwachsene legt der pU Daten aus der Studie IXORA-S vor. Die Studie IXORA-S ist eine vom pU bereits für die Nutzenbewertung A17-07 vorgelegte RCT zum Vergleich von Ixekizumab mit Ustekinumab. In diese Studie wurden Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis eingeschlossen, die ein Therapieversagen, eine Kontraindikation oder Unverträglichkeit gegenüber mindestens 1 systemischen Therapie (einschließlich Methotrexat, Ciclosporin oder Fototherapie) hatten. Eine detaillierte Beschreibung des Studiendesigns sowie der Studienergebnisse zu Woche 24 ist der Dossierbewertung A17-07 zu entnehmen [3]. Der G-BA hat im Bewertungsverfahren für Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die auf andere systemische Therapien einschließlich Ciclosporin, Methotrexat oder PUVA (Psoralen und Ultraviolett A-Licht) nur unzureichend angesprochen haben, oder bei denen eine Kontraindikation oder Unverträglichkeit gegenüber solchen Therapien vorliegt, einen Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen für Ixekizumab festgestellt [12].

Zum Zeitpunkt der Nutzenbewertung von Ixekizumab bei Erwachsenen war die Studie IXORA-S noch laufend. Inzwischen ist die Studie abgeschlossen, und es liegen Ergebnisse zum Auswertungszeitpunkt Woche 52 vor. Der pU zieht für die vorliegende Bewertung zur Übertragung des Zusatznutzens aus der Studie IXORA-S ausschließlich Ergebnisse zu Woche 24 heran. Er begründet nicht, warum er den mittlerweile verfügbaren späteren Auswertungszeitpunkt Woche 52 nicht berücksichtigt.

Vorgehen des pU zur Übertragung des Zusatznutzens von Ixekizumab bei Erwachsenen auf Kinder und Jugendliche

Ziel des pU ist eine Übertragung des Zusatznutzens von Ixekizumab gegenüber Ustekinumab von der erwachsenen Population auf die pädiatrische Population, jeweils mit Plaque-Psoriasis.

In Modul 4 B stellt der pU Daten aus dem randomisierten Vergleich von Ixekizumab mit Ustekinumab bei Erwachsenen aus der Studie IXORA-S und Daten zu Ixekizumab aus der Studie IXORA-PEDS zu Kindern und Jugendlichen, jeweils zu Woche 24, gegenüber. Dabei bildet der pU aus beiden Studien jeweils Teilpopulationen, indem er orientiert an den Einschlusskriterien der Studien Kriterien festlegt, um einander angegliche Populationen zu erhalten, die somit ausreichend ähnlich für eine Übertragung seien. Dass die Übertragung der Ergebnisse von Erwachsenen auf Kinder und Jugendliche sinnvoll sei, begründet der pU mit gleichgerichteten positiven Effekten für Ixekizumab sowie einem ähnlichen Verträglichkeitsprofil in beiden von ihm gebildeten Teilpopulationen. Zudem zeige sich keine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter in den Studien IXORA-S und IXORA-PEDS. Darüber hinaus argumentiert der pU, dass die Ähnlichkeit bzw. Übereinstimmung hinsichtlich der Pharmakologie, der Erkrankungsmanifestation und -progression gegeben sei. Zum Verlauf der Erkrankung bei Kindern und Jugendlichen unter der zweckmäßigen Vergleichstherapie äußert sich der pU nicht.

Aus Sicht des pU werden die vorgelegten Ergebnisse für die Übertragung des Zusatznutzens zusätzlich durch die vom pU ergänzend dargestellten Ergebnisse aus der Studie IXORA-PEDS zum randomisierten direkten Vergleich von Ixekizumab mit Etanercept zu Woche 12 gestützt.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Ixekizumab leitet der pU dann allerdings letztendlich nicht auf Basis der von ihm gebildeten Teilpopulationen und gegenübergestellten Daten ab, sondern gemäß Beschluss des G-BA im Bewertungsverfahren für Erwachsene (zum Auftrag zur Dossierbewertung A17-07).

Das Vorgehen des pU bei der Übertragung des Zusatznutzens bei Erwachsenen auf Kinder und Jugendliche ist aus folgenden Gründen nicht sachgerecht:

- Es fehlt jegliche Auseinandersetzung mit der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie im Anwendungsgebiet für Kinder und Jugendliche. Der pU führt für die weiteren Untersuchungen keine Informationsbeschaffung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie im Anwendungsgebiet der vorliegenden Fragestellung durch. Dies führt zu einer potenziellen inhaltlichen Unvollständigkeit. Beispielsweise identifiziert der pU 2 Studien zu Ustekinumab nicht. Konkret handelt es sich dabei um 1 placebo-kontrollierte Studie zur Behandlung von Jugendlichen ab 12 Jahren mit Ustekinumab über 60 Wochen sowie 1 einarmige Studie zu Ustekinumab bei Kindern von 6 bis 11 Jahren über 56 Wochen (CADMUS [13-15], CADMUS Jr [16,17]), die über eine eigens durchgeführte orientierende Suche für die Vergleichstherapie identifiziert wurden. Diese Studien berücksichtigt der pU somit nicht bei seiner Datenaufbereitung.

Darüber hinaus ist das Vorgehen des pU bei der Auswahl der Option der zweckmäßigen Vergleichstherapie inkonsistent. Er wählt zunächst Ustekinumab aus den Optionen der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus. Bei der Formulierung seiner Fragestellung und der Festlegung der Einschlusskriterien beschränkt sich der pU dann nicht mehr auf Ustekinumab, sondern benennt alle 3 Optionen der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Adalimumab, Etanercept oder Ustekinumab).

- Die vom pU vorgelegten Auswertungen für die Übertragung des Zusatznutzens sind nicht vollständig.
 - Ergebnisse für die Teilpopulationen legt der pU nur für einen Teil der in den Studien erhobenen patientenrelevanten Endpunkte vor (für die Endpunkte Psoriasis Area and Severity Index [PASI], Nail Psoriasis Severity Index [NAPSI], [Children's] Dermatology Life Quality Index [(C)DLQI] sowie Auswertungen zu Endpunkten der Kategorie Nebenwirkungen). Ergebnisse zu weiteren in den Studien erhobenen patientenrelevanten Endpunkten, insbesondere zur Symptomatik wie zum Beispiel zu Juckreiz und Hautschmerz, fehlen. Der pU äußert sich hierzu nicht.
 - Der pU bereitet für die Gegenüberstellung der Daten aus den Studien IXORA-PEDS und IXORA-S nur Daten zum Auswertungszeitpunkt Woche 24 auf. Dies ist nicht angemessen, da für beide Studien auch spätere Auswertungszeitpunkte (Woche 48 bzw. Woche 52) vorliegen. Wie bereits oben beschrieben stellt der pU für die Studie IXORA-PEDS in Modul 4 B zu Woche 48 ausschließlich Daten zu Nebenwirkungen ergänzend dar, obwohl in der Studie auch Auswertungen zu Nutzenendpunkten für diesen Zeitpunkt geplant waren. Für die RCT bei Erwachsenen (IXORA-S) zitiert der pU in Modul 4 B zwar 3 Publikationen [18-20], die 52-Wochen-Daten berichten, aber er arbeitet diese Daten für die Nutzenbewertung nicht auf.
- Das Vorgehen des pU bei der Aufarbeitung der Ergebnisse und der Übertragung des Zusatznutzens von Ixekizumab ist inkonsequent und inhaltlich nicht sachgerecht. Der pU kommt zwar zu dem Schluss, dass durch die Bildung der Teilpopulationen der Studien IXORA-S und IXORA-PEDS, vergleichbare Populationen vorlägen, die eine Übertragung von Ergebnissen erlaubten, allerdings bezieht sich der pU letztendlich in der Übertragung des Zusatznutzens von Ixekizumab nicht auf diese aus seiner Sicht vergleichbaren Teilpopulationen:
 - Der pU überträgt den Zusatznutzen nicht auf Basis der Ergebnisse in der von ihm gebildeten Teilpopulation der Erwachsenen aus der Studie IXORA-S, sondern gemäß Beschluss des G-BA im Bewertungsverfahren für Erwachsene und damit auf Basis der Ergebnisse der Gesamtpopulation der Erwachsenen.
 - Der pU überträgt den Zusatznutzen nicht auf die von ihm eingegrenzte Population der Kinder und Jugendlichen, sondern auf alle vom Anwendungsgebiet umfassten Kinder und Jugendlichen. Dies ist nicht sachgerecht, weil durch die Bildung der Teilpopulation die von der Zulassung von Ixekizumab umfasste Population der Kinder und Jugendlichen sehr stark eingeschränkt wurde. So sind von der eingeschränkten

Population beispielsweise nur Jugendliche, die mit mindestens einer systemischen Therapie vorbehandelt waren, ab einem Alter von 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von > 50 kg umfasst. Die von der Zulassung umfasste und für die vorliegende Fragestellung relevante Population umfasst aber auch nicht mit einer systemischen Therapie vorbehandelte Kinder und Jugendliche, sowie Kinder und Jugendliche unter 12 Jahren und / oder unter 50 kg.

- Im Zusammenhang der Übertragung des Zusatznutzens argumentiert der pU zwar, dass eine Übertragung auch auf Kinder im Alter von 6 bis 11 Jahren möglich sei, da in den Studien IXORA-PEDS und IXORA-S jeweils keine bedeutsame Effektmodifikation für das Merkmal Alter beobachtet wurde. Allerdings ist diese Argumentation des pU wiederum aus den folgenden 2 Gründen nicht sachgerecht:
 - Die vom pU vorgelegten Analysen zu Subgruppenmerkmalen für die Studie IXORA-PEDS beziehen sich auf den randomisierten Vergleich von Ixekizumab mit Etanercept zu Woche 12 und damit auf einen Vergleich mit deutlich zu kurzer Behandlungsdauer, weswegen der pU diese Studie auch nicht in seine Nutzenbewertung einschließt. Zudem unterscheidet sich der Zulassungsstatus der Optionen der zweckmäßigen Vergleichstherapie Etanercept und Ustekinumab voneinander. Ustekinumab ist zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis zugelassen [21], während Etanercept nur zur Behandlung der schweren Plaque-Psoriasis zugelassen ist [11]. Daher wurden für den Vergleich von Ixekizumab mit Etanercept nur Kinder und Jugendliche mit schwerer Plaque-Psoriasis untersucht. Die für die vorliegende Fragestellung relevante Population umfasst aber auch Kinder und Jugendliche mit mittelschwerer Plaque-Psoriasis. Rückschlüsse auf eine fehlende Effektmodifikation durch das Merkmal Alter für den Vergleich von Ixekizumab mit Ustekinumab, sowie für alle vom Anwendungsgebiet von Ixekizumab umfassten Kinder und Jugendlichen, sind auf Basis der Analysen zum Vergleich mit Etanercept daher nicht per se möglich. Inhaltlich sinnvolle Aussagen zur Übertragbarkeit des Zusatznutzens lassen sich daraus daher nicht ableiten.
 - In der Studie IXORA-S zu Erwachsenen wurde ausschließlich für die Altersgruppen < 65 Jahre und ≥ 65 Jahre untersucht, ob eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter vorliegt. Aufgrund des hohen Trennwerts wird nicht davon ausgegangen, dass auf Basis dieser Analysen Aussagen zur Übertragbarkeit des Zusatznutzens auf Kinder und Jugendliche möglich sind. Der pU begründet dies auch nicht weiter.

Vom pU ergänzend dargestellter Vergleich von Ixekizumab mit Etanercept zu Woche 12 für die vorliegende Nutzenbewertung nicht interpretierbar

Ergänzend stellt der pU Ergebnisse aus der Studie IXORA-PEDS zum Vergleich von Ixekizumab mit Etanercept zu Woche 12 dar, die aus seiner Sicht die Übertragung des Zusatznutzens von Ixekizumab stützen. Die Behandlungsdauer für den Vergleich ist mit

12 Wochen deutlich kürzer als die für die Nutzenbewertung relevante Mindestdauer von 24 Wochen im vorliegenden Anwendungsgebiet. Aus diesem Grund zieht der pU die Ergebnisse zu Woche 12 für seine Bewertung nicht heran, sondern stellt sie ergänzend dar.

Dass der pU die Ergebnisse zu Woche 12 aufgrund der für die Nutzenbewertung zu kurzen Behandlungsdauer nicht heranzieht, ist sachgerecht.

Die vorgelegten Daten sind darüber hinaus auch aus anderen Gründen nicht geeignet, die Übertragung des Zusatznutzens von Ixezumab zu stützen. Die Vergleichstherapie Etanercept entspricht nicht der vom pU gewählten Option der zweckmäßigen Vergleichstherapie Ustekinumab. Für den Vergleich von Ixezumab mit Etanercept wurden aufgrund des abweichenden Zulassungsstatus von Etanercept nur Kinder und Jugendliche mit einer schweren Plaque-Psoriasis eingeschlossen. Damit sind auf Basis der Ergebnisse keine Rückschlüsse auf die Übertragbarkeit des Zusatznutzens von Ixezumab gegenüber Ustekinumab auf alle vom vorliegenden Anwendungsgebiet umfassten Kinder und Jugendlichen möglich.

Darüber hinaus ist unklar, ob Etanercept in der Studie IXORA-PEDS zulassungsgemäß eingesetzt wurde. Gemäß Zulassung von Etanercept muss eine Unverträglichkeit oder ein unzureichendes Ansprechen auf eine systemische Therapie oder Fototherapie vorliegen [11]. Ob die in die Studie eingeschlossenen Kinder und Jugendlichen gemäß Zulassung von Etanercept vorbehandelt waren, ist unklar. Es liegen keine Angaben dazu vor, wie viele der Kinder mit einer systemischen Therapie oder Fototherapie vorbehandelt waren, sondern ausschließlich separate Angaben zur Vorbehandlung mit systemischer Therapie und zur Vorbehandlung mit Fototherapie. Im Etanercept-Arm waren demnach 53 % der Kinder und Jugendlichen mit einer systemischen Therapie vorbehandelt und 43 % mit einer Fototherapie. Inwieweit hier Mehrfachnennungen von Patientinnen und Patienten umfasst sind, bleibt unklar. Insgesamt kann der Anteil der Kinder und Jugendlichen ohne eine entsprechende Vorbehandlung demnach bei 3 % bis 47 % liegen. Unbenommen der bereits oben genannten Gründe, sind die Ergebnisse für den Vergleich nach 12 Wochen nicht interpretierbar.

Zusammenfassung

Insgesamt ist das Vorgehen des pU zur Übertragung des Zusatznutzens von Erwachsenen auf Kinder sowie Jugendliche nicht adäquat. Das Vorgehen des pU bei der Informationsbeschaffung, der Aufarbeitung der Ergebnisse und der Übertragung des Zusatznutzens von Ixezumab ist inhaltlich unvollständig, inkonsequent und führt daher zu einer nicht interpretierbaren Datenlage.

2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Der pU hat in seinem Dossier keine geeigneten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Ixezumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Kindern und Jugendlichen mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis ab einem Alter von 6 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 25 kg, die für eine systemische Therapie infrage kommen,

vorgelegt. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ixezumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Tabelle 5 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Ixezumab im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 5: Ixezumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Kinder und Jugendliche mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis ab einem Alter von 6 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 25 kg, die für eine systemische Therapie infrage kommen	Adalimumab oder Etanercept oder Ustekinumab	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>		

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der einen Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen ableitet.

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie

3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 B, Abschnitt 3.2)

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 B (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Der pU stellt die Erkrankung Plaque-Psoriasis nachvollziehbar und plausibel dar.

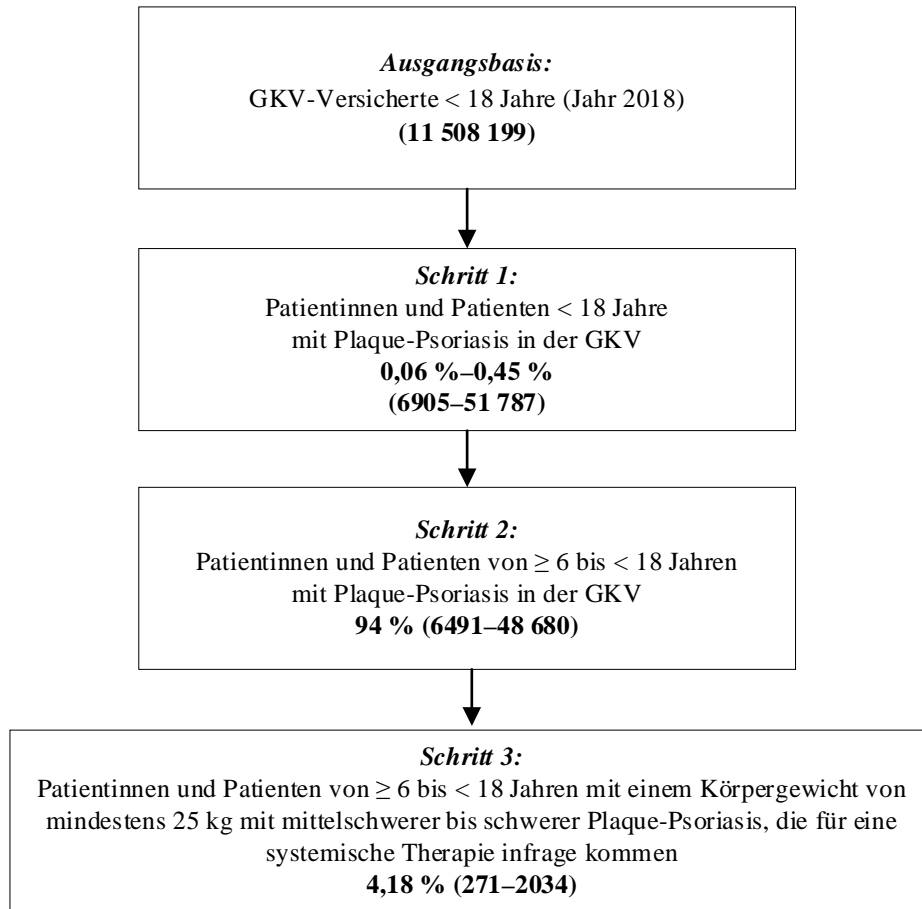
Die Zielpopulation charakterisiert er korrekt gemäß der Fachinformation. Demnach ist Ixekizumab gemäß dem neu zugelassenen Anwendungsgebiet indiziert für die Behandlung von mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen ab einem Alter von 6 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 25 kg, die für eine systemische Therapie infrage kommen [22].

3.1.2 Therapeutischer Bedarf

Der pU erläutert, dass die Erkrankung, u. a. bedingt durch den chronischen Verlauf, die assoziierten Begleiterkrankungen sowie aufgrund eingeschränkter Therapiemöglichkeiten, einen hohen Versorgungsanspruch aufweist. Er ergänzt, dass viele lokale und systemische Therapeutika keine Zulassung für die Erkrankung bei Kindern und Jugendlichen besitzen. Nach Angaben des pU besteht ein Bedarf an Therapiealternativen, die die Therapieziele Erscheinungsfreiheit bzw. bestmögliche Reduktion der Psoriasis Läsionen, Verbesserung der Lebensqualität und geringes Auftreten unerwünschter Wirkungen erfüllen.

3.1.3 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Der pU schätzt die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) über mehrere Schritte, die in Abbildung 1 zusammengefasst dargestellt sind und anschließend beschrieben werden.



Angabe der Anzahl an Patientinnen und Patienten für den jeweiligen Schritt in Klammern
GKV: gesetzliche Krankenversicherung

Abbildung 1: Vorgehen des pU zur Bestimmung der GKV- Zielpopulation

Schritt 1) Patientinnen und Patienten < 18 Jahre mit Plaque-Psoriasis

Der pU veranschlagt zunächst 2 Prävalenzraten der Plaque-Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen.

Um die als Untergrenze verwendete Prävalenzrate zu ermitteln, verwendet der pU Daten aus einer beauftragten Routinedatenanalyse der Forschungsdatenbank der TeamGesundheit GmbH zu anonymisierten Datensätzen stationärer und ambulanter Patientinnen und Patienten mehrerer Betriebskrankenkassen (BKKs) [23]. Für das Jahr 2018 liegen der retrospektiven Beobachtungsstudie Datensätze von circa 4 Millionen Versicherten vor, von denen 613 242 Versicherte < 18 Jahre sind. Der pU gibt an, dass der Datensatz hinsichtlich der Alters- und Geschlechtsverteilung repräsentativ für die Versicherten der GKV in Deutschland ist.

Laut pU werden in die Routinedatenanalyse Patientinnen und Patienten < 18 Jahre mit einer gesicherten Plaque-Psoriasis-Diagnose eingeschlossen. Eine Plaque-Psoriasis-Diagnose wird dabei als gesichert gewertet, wenn in mindestens 2 Quartalen (M2Q-Kriterium) innerhalb des Jahres 2018 eine Diagnose des Codes L40.0 Psoriasis vulgaris gemäß der Internationalen

statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, German Modification (ICD-10-GM) im ambulanten Bereich codiert wurde.

Auf Basis von 356 identifizierten Patientinnen und Patienten in der Stichprobe, die die oben genannten Kriterien erfüllen, ermittelt der pU unter Zugrundelegung der Anzahl der Versicherten < 18 Jahre in der Datenbank (N = 613 242) für die Untergrenze eine Prävalenzrate von 0,06 %.

Für die Obergrenze setzt der pU eine Erkrankungshäufigkeit von 0,45 % an und verweist dabei auf eine Publikation von Augustin et al. aus dem Jahr 2015 [24]. Bei der zitierten Quelle [24] handelt es sich um eine Auswertung zu Prävalenzdaten aus der Datenbank einer deutschen gesetzlichen Krankenkasse, in der über 293 000 versicherte Kinder und Jugendliche \leq 18 Jahre mit Psoriasis (alle Formen) im Jahr 2009 eingeschlossen waren.

Der pU überträgt die 2 Prävalenzraten von 0,06 % bzw. 0,45 % auf die von ihm ermittelte und auf der KM6-Statistik des Bundesministeriums für Gesundheit (BMG) [25] basierenden Anzahl aller GKV-Versicherten < 18 Jahre in Deutschland im Jahr 2018 (N = 11 508 199). Er berechnet so für die 1-Jahres-Prävalenz eine Spanne von 6905 bis 51 787 Patientinnen und Patienten im Alter von < 18 Jahren mit Plaque-Psoriasis in der GKV-Zielpopulation.

Schritt 2) Patientinnen und Patienten von \geq 6 bis < 18 Jahren mit Plaque-Psoriasis

In einem nächsten Schritt schränkt der pU auf Patientinnen und Patienten mit einem Alter ab 6 Jahren ein. Von den 356 in der Stichprobe identifizierten Patientinnen und Patienten waren nach seinen Angaben 335 Patientinnen und Patienten zwischen 6 und 17 Jahre alt, was einem Anteilswert von 94 % entspricht.

Der pU überträgt den Anteilswert auf die in Schritt 1 ausgewiesenen Patientenzahlen und ermittelt eine Spanne von 6491 bis 48 680 Patientinnen und Patienten im Alter von \geq 6 bis < 18 Jahren mit Plaque-Psoriasis in der GKV-Zielpopulation.

Schritt 3) Patientinnen und Patienten von \geq 6 bis < 18 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 25 kg mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie infrage kommen

Laut pU wird für die mittelschwere bis schwere Plaque-Psoriasis eine Behandlung mit Biologika gemäß der S2k-Leitlinie der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft (DDG) aus dem Jahr 2018 [26] empfohlen. Der pU operationalisiert daher die Anzahl der Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis als diejenigen mit mindestens 1 Biologikaverordnung im Jahr 2018.

Von den 335 in Schritt 2 identifizierten Patientinnen und Patienten wurden nach Angaben des pU 14 Patientinnen und Patienten mit Biologika behandelt. Er überträgt den daraus abgeleiteten Anteilswert von 4,18 % auf die in Schritt 2 ausgewiesenen Patientenzahlen. Der pU ermittelt

eine Spanne von 271 bis 2034 Patientinnen und Patienten im Alter von ≥ 6 bis < 18 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis in der GKV-Zielpopulation für das Jahr 2018.

Aus Sicht des pU ist keine weitere Einschränkung der Patientenzahlen aufgrund des in der Fachinformation angegebenen Körpergewichts von mindestens 25 kg [22] erforderlich. Er gibt an, dass das durchschnittliche Körpergewicht für 6-Jährige bei 23,6 kg und für 7-Jährige bereits bei 26,6 kg gemäß den aktuellen Mikrozensusdaten des Statistischen Bundesamtes aus dem Jahr 2017 [27] liegt. Laut pU tritt Übergewicht bei Kindern mit Psoriasis häufiger auf, als im Vergleich zu gleichaltrigen Kindern ohne Psoriasis. Er verweist dafür auf 3 Publikationen von Augustin et al. aus den Jahren 2010 [28,29] und 2015 [24]. Er nimmt demnach an, dass das durchschnittliche Körpergewicht bei 6-Jährigen mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis tatsächlich höher liegt, als die Angaben des Mikrozensus für selbiges Alter.

Bewertung des Vorgehens des pU

Ausgangspunkt für die Bewertung stellen ausschließlich die Informationen aus Modul 3 B des Dossiers sowie öffentlich zugängliche Quellen dar.

Das Vorgehen des pU zur Schätzung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ist rechnerisch und methodisch weitestgehend nachvollziehbar. In der Gesamtschau liegt die Untergrenze trotz Unsicherheiten in einer weitestgehend plausiblen Größenordnung. Die vom pU angegebene Obergrenze stellt eine Überschätzung dar, da die zugrunde liegende Prävalenzrate alle Formen der Psoriasis berücksichtigt. Im Folgenden werden die wesentlichen Gründe für diese Bewertung erläutert.

Zu Schritt 1

Für die Untergrenze gibt der pU in Modul 3 B des Dossiers korrekt an, dass einerseits aufgrund des M2Q-Kriteriums diejenigen Patientinnen und Patienten in der Stichprobe unberücksichtigt bleiben, die 1-mal eine Plaque-Psoriasis-Diagnose im Jahr 2018 sowie 1-mal zu Beginn des Folgejahres erhalten haben. Dies führt nach Aussage des pU zu einer Unterschätzung der Patientenzahl. Andererseits argumentiert er, dass durch dieses Vorgehen Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis dennoch weitgehend korrekt erfasst sind, da diese mehrmals im Jahr ärztlich behandelt werden und entsprechend mehrmals innerhalb 1 Jahres codiert werden. Weiterhin zeigen die dargestellten Einschlusskriterien, dass Patientinnen und Patienten nur bei der 1. der mindestens 2 Diagnosen im Alter von < 18 Jahren sein mussten. Dies führt wiederum zu einer potenziellen Überschätzung des Umfangs der GKV-Zielpopulation. Die Einschlusskriterien der Routinedatenanalyse zur Ermittlung der als Untergrenze herangezogenen Prävalenzrate der Plaque-Psoriasis resultieren somit in gegenläufigen Abweichungen.

Die als Obergrenze veranschlagte Prävalenzrate basiert auf einer Publikation von Augustin et al. aus dem Jahr 2015 [24], die Daten aus dem Jahr 2009 von 1 Krankenkasse heranzieht. Wie vom pU selbst angegeben, wurden in der zugrunde liegenden Analyse [24] alle Formen der

Psoriasis (ICD-10-Code L40) zur Schätzung der Prävalenz berücksichtigt. Dies führt zu einer Überschätzung der vom pU ausgewiesenen Obergrenze der Patientenzahl in diesem Schritt.

Zu Schritt 3

Der pU operationalisiert die systemische Therapie bei mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis mit der Verordnung von Biologika. Die einzelnen Wirkstoffe innerhalb der vom pU berücksichtigten Gruppe der Biologika werden in Modul 3 B des Dossiers nicht benannt und können daher nicht abschließend nachvollzogen werden. Neben Biologika listet die S2k-Leitlinie der DDG [26] weitere Wirkstoffe als systemische Therapieoptionen bei mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis im Kindes- und Jugendalter auf. Neben der Empfehlung für Methotrexat (MTX) können laut Leitlinie auch Ciclosporin (als Induktionstherapie) und Fumarsäureester bei nicht ausreichendem Therapieerfolg, Unverträglichkeit oder Kontraindikation für MTX oder Adalimumab empfohlen werden [26]. Da jedoch eine Diskrepanz zwischen den im Anwendungsgebiet zugelassenen und in der Leitlinie empfohlenen Wirkstoffen besteht, ist unklar, inwieweit sich die Auswahl des pU auf die Anzahl an Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation auswirkt.

Ferner trägt zur Unsicherheit bei, dass die Einschränkung der Zielpopulation in diesem Schritt ausschließlich anhand von Verordnungszahlen vorgenommen wurde. Gemäß der ICD-10-GM (Version 2020) soll bei Vorliegen einer mittelschweren bis schweren Plaque-Psoriasis neben dem Diagnosecode L40.0 ein zusätzlicher Diagnosecode L40.70! angegeben werden. Unter Berücksichtigung dieses zusätzlichen Diagnosecodes in der Auswertung der Stichprobe wäre von einer genaueren Abbildung derjenigen Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis auszugehen.

Zudem ist unklar, ob zum Zeitpunkt der Datenauswertung tatsächlich alle Kinder und Jugendlichen mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis gemäß der Empfehlung der S2k-Leitlinie der DDG [26] eine systemische Therapie erhalten.

Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Der pU erwartet innerhalb der nächsten 5 Jahre keine wesentlichen Veränderungen hinsichtlich der Prävalenz der Erkrankung in Deutschland. Dies lasse sich aus den konstanten Angaben zur Prävalenz der Plaque-Psoriasis bei Erwachsenen über die vergangenen Jahre ableiten. Er berechnet eine leichte Zunahme der 1-Jahres-Prävalenz der mittelschweren bis schweren Plaque-Psoriasis auf Basis der vom Statistischen Bundesamt geschätzten Bevölkerungsentwicklung für die Jahre 2021 bis 2025 [30] und der Annahme einer konstanten Prävalenzrate der Plaque-Psoriasis in Deutschland.

3.1.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen siehe Tabelle 6 in Verbindung mit Tabelle 7.

3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 B, Abschnitt 3.3)

Die Angaben des pU zu den Kosten der Therapie für die GKV befinden sich in Modul 3 B (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

Der G BA hat die folgende zweckmäßige Vergleichstherapie benannt:

- Adalimumab oder
- Etanercept oder
- Ustekinumab.

Der pU bezieht sich bei der Berechnung der Arzneimittelkosten ausschließlich auf die anfallenden Kosten im Rahmen der jeweiligen Erhaltungstherapie, da die Plaque-Psoriasis eine chronische Erkrankung darstellt. Dieses Vorgehen ist nachvollziehbar.

Für Adalimumab der Wirkstärken 20 mg und 40 mg weist der pU die Kosten für 2 unterschiedliche Präparate aus. In der Bewertung wird je Wirkstärke ausschließlich das wirtschaftlichere Präparat (entspricht der jeweiligen Untergrenze) berücksichtigt.

3.2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer sind nachvollziehbar und entsprechen den Fachinformationen [11,21,22,31-33]. Der pU geht für Ixekizumab, Adalimumab und Ustekinumab von einer kontinuierlichen Behandlung aus. Dies ist nachvollziehbar, da in den Fachinformationen keine maximale Behandlungsdauer angegeben ist [21,22,32,33] und daher rechnerisch 1 Jahr als Behandlungsdauer angenommen wird, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich ist. Für Etanercept setzt der pU die in der Fachinformation [11,31] angegebene Behandlungsdauer von 24 Wochen an. Der Fachinformation ist zu entnehmen, dass eine erneute Behandlung mit Etanercept indiziert sein kann [11,31].

Für Adalimumab ist gemäß Fachinformation eine Behandlung alle 2 Wochen vorgesehen [32,33]. Der pU rundet die Anzahl der Zyklen pro Jahr auf volle Zyklen ab und veranschlagt 26 Behandlungen pro Jahr. Bei Berechnung der Anzahl der Zyklen auf 1 Nachkommastelle gerundet und auf Grundlage von 365 Tagen pro Jahr ergibt sich eine geringfügig abweichende Anzahl der Behandlungen pro Jahr von 26,1.

3.2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch des zu bewertenden Arzneimittels sowie der zweckmäßigen Vergleichstherapien sind überwiegend nachvollziehbar und entsprechen größtenteils den Fachinformationen [11,21,22,31-33].

Die Untergrenze des Verbrauchs von Etanercept und Ustekinumab richtet sich nach dem Körpergewicht. Für seine Berechnungen legt der pU das durchschnittliche Körpergewicht für

6-Jährige von 23,6 kg gemäß den aktuellen Mikrozensusdaten des Statistischen Bundesamtes aus dem Jahr 2017 [27] zugrunde. Der pU rundet die Untergrenze des Verbrauchs pro Gabe für Etanercept von 18,9 mg ($0,8 \text{ mg/kg} * 23,6 \text{ kg}$) bzw. für Ustekinumab von 17,7 mg ($0,75 \text{ mg/kg} * 23,6 \text{ kg}$) auf jeweils 20 mg auf. Unter Zugrundelegung eines Körpergewichts von 25 kg, wie im vorliegenden Anwendungsgebiet vorgegeben [22], würden sich aufgrund der aufgerundeten Dosierung keine abweichenden Angaben zum Verbrauch für Etanercept ergeben. Für Ustekinumab ergeben sich aufgrund des berücksichtigten Verwurfs keine Änderung der Jahrestherapiekosten.

Für die Obergrenze des Verbrauchs von Ustekinumab zieht der pU die empfohlene Dosis von 45 mg für Kinder und Jugendliche mit einem Körpergewicht von 60 kg bis 100 kg heran [21]. Da das durchschnittlichen Körpergewicht für 17-Jährige gemäß den aktuellen Mikrozensusdaten [27] bei 67 kg liegt, ist dieses Vorgehen nachvollziehbar.

3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Angaben des pU zu den Kosten von Ixezumab und den Arzneimitteln der zweckmäßigen Vergleichstherapie geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 01.07.2020 wieder. Die Arzneimittelkosten enthalten den vorübergehend abgesenkten und bis zum 31.12.2020 befristeten Mehrwertsteuersatz von 16 % (Zweites Corona-Steuerhilfegesetz [34]).

Der pU macht in Abschnitt 3.3.5 von Modul 3 B des Dossiers für Ixezumab und den Arzneimitteln der zweckmäßigen Vergleichstherapie zusätzliche Kostenangaben bei Berücksichtigung eines Mehrwertsteuersatzes von 19 % zum Stand der Lauer-Taxe vom 01.06.2020. In der Bewertung werden ausschließlich diese Angaben dargestellt und kommentiert.

Für Etanercept setzt der pU als Untergrenze ein Präparat der Wirkstärke 10 mg an. Gemäß Fachinformation [31] ist diese Wirkstärke „für Kinder und Jugendliche gedacht, denen eine Dosis von 10 mg oder weniger verschrieben wurde“. Entsprechend den Angaben zum Verbrauch von Etanercept (siehe Abschnitt 3.2.2) fallen bei Heranziehen der Wirkstärke 25 mg höhere Arzneimittelkosten an, als vom pU veranschlagt.

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Die Angaben des pU zu den Kosten zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen für Ixezumab und die Arzneimittel der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechen weitestgehend den Fachinformationen [11,21,22,31-33].

Für Ixezumab benennt der pU zusätzlich notwendige GKV-Leistungen. Er gibt diese als Eventualposition an und berücksichtigt dafür keine Kosten. Dies ist plausibel, da die vom pU genannten Leistungen gemäß Fachinformation [22] nur für bestimmte Patientengruppen anfallen sowie lediglich vor Behandlungsbeginn durchgeführt würden.

Für die zweckmäßigen Vergleichstherapien führt der pU teilweise zusätzlich notwendige GKV-Leistungen auf, die gemäß den Fachinformationen [11,21,31-33] 1-malig vor Therapiebeginn anfallen (z. B. Untersuchung auf eine Hepatitis-B-Virus[HBV]-Infektion bei Adalimumab [32,33]). Es ist darauf hinzuweisen, dass Patientinnen und Patienten auch während und nach der Behandlung auf eine aktive Tuberkulose [21] bzw. auf Infektionen [11,31-33] überwacht werden.

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Eine Übersicht über die vom pU berechneten Jahrestherapiekosten findet sich in Tabelle 8 in Abschnitt 4.4.

Der pU ermittelt für Ixekizumab basierend auf einem Mehrwertsteuersatz von 19 % Jahrestherapiekosten in Höhe von 18 087,16 € pro Patientin bzw. Patient. Diese beinhalten ausschließlich Arzneimittelkosten und sind plausibel.

Die Jahrestherapiekosten für die zweckmäßigen Vergleichstherapien enthalten Arzneimittelkosten und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.

Die vom pU angegebenen Arzneimittelkosten für Ustekinumab sowie die Obergrenze für Etanercept sind plausibel. Unter Zugrundelegung der Wirkstärke von 25 mg ergeben sich höhere Arzneimittelkosten für die Untergrenze von Etanercept.

Die Arzneimittelkosten für Adalimumab sind unter Berücksichtigung von 26,1 Behandlungstagen pro Jahr (siehe Abschnitt 3.2.1) in der Größenordnung plausibel.

Für die Arzneimittel der zweckmäßigen Vergleichstherapie führt der pU einerseits Kosten für zusätzlich notwendige Leistungen auf, die teilweise 1-malig vor Therapiebeginn anfallen. Andererseits vernachlässigt er Leistungen, die während und nach der Behandlung anfallen (z. B. Überwachung auf eine aktive Tuberkulose für Ustekinumab [21]).

3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU gibt an, dass eine valide Abschätzung der Versorgungsanteile für Ixekizumab in den nächsten 5 Jahren nicht möglich ist. Er begründet dies mit den momentan zur Verfügung stehenden medikamentösen Therapien der Psoriasis im Kindes- und Jugendalter sowie möglicher Markteintritte in naher und mittelfristiger Zukunft. Der pU geht jedoch davon aus, dass nur ein Teil der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation mit Ixekizumab behandelt werden.

4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

Ixezumab ist für mehrere Anwendungsgebiete zugelassen. Die vorliegende Nutzenbewertung bezieht sich ausschließlich auf folgendes Anwendungsgebiet:

Ixezumab 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 infrage kommen.

4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Tabelle 6 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 6: Ixezumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Kinder und Jugendliche mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis ab einem Alter von 6 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 25 kg, die für eine systemische Therapie infrage kommen	Adalimumab oder Etanercept oder Ustekinumab	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

4.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Tabelle 7: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten ^a	Kommentar
Ixezumab	Kinder und Jugendliche mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis ab einem Alter von 6 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 25 kg, die für eine systemische Therapie infrage kommen	271–2034	Die Untergrenze der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation liegt trotz Unsicherheiten in einer weitestgehend plausiblen Größenordnung. Die vom pU angegebene Obergrenze stellt eine Überschätzung dar, da die zugrunde liegende Prävalenzrate alle Formen der Psoriasis berücksichtigt.
a. Angabe des pU GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 8: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin bzw. Patient

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in €	Kommentar
Ixekizumab	Kinder und Jugendliche mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis ab einem Alter von 6 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 25 kg, die für eine systemische Therapie infrage kommen	18 087,16 ^e	Die Arzneimittelkosten für Ixekizumab, Ustekinumab sowie für die Obergrenze für Etanercept sind plausibel. Unter Zugrundelegung der Wirkstärke von 25 mg ergeben sich höhere Arzneimittelkosten der Untergrenze für Etanercept. Die Arzneimittelkosten für Adalimumab sind unter Berücksichtigung von 26,1 Behandlungstagen pro Jahr in der Größenordnung plausibel. Für die Arzneimittel der zweckmäßigen Vergleichstherapie führt der pU einerseits Kosten für zusätzlich notwendige Leistungen auf, die teilweise 1-malig vor Therapiebeginn anfallen. Andererseits vernachlässigt er Leistungen, die während und nach der Behandlung anfallen (z. B. Überwachung auf eine aktive Tuberkulose für Ustekinumab [21]).
Adalimumab ^b		6436,56– 11 646,53 ^{f, g}	
Etanercept ^c		3790,40– 7958,64 ^f	
Ustekinumab ^d		21 272,36 ^f	
<p>a. Angabe des pU. Dargestellt sind lediglich die Angaben zu einem Mehrwertsteuersatz von 19 %.</p> <p>b. wird angewendet zur Behandlung der schweren chronischen Plaque-Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen ab dem Alter von 4 Jahren, die nur unzureichend auf eine topische Therapie und Fototherapien angesprochen haben oder für die diese Therapien nicht geeignet sind [32,33].</p> <p>c. wird angewendet zur Behandlung der chronischen schweren Plaque-Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen ab dem Alter von 6 Jahren, die unzureichend auf eine andere systemische Therapie oder Lichttherapie angesprochen haben oder sie nicht vertragen [11,31].</p> <p>d. ist indiziert für die Behandlung der mittelschweren bis schweren Plaque-Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen ab 6 Jahren, die unzureichend auf andere systemische Therapien oder Fototherapien angesprochen oder sie nicht vertragen haben [21]. angesprochen oder sie nicht vertragen haben [21].</p> <p>e. Die Jahrestherapiekosten beinhalten ausschließlich die Arzneimittelkosten.</p> <p>f. Die Jahrestherapiekosten beinhalten die Arzneimittelkosten und die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.</p> <p>g. Dargestellt sind lediglich die Angaben zu den wirtschaftlichsten Präparaten.</p> <p>GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>			

4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1 B, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne Anpassung dargestellt.

„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. Fertigten 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 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 Ixezumab abgesetzt und eine angemessene medizinische Behandlung eingeleitet werden.

Ixezumab sollte nicht gleichzeitig mit Lebendimpfstoffen angewendet werden.

Eine Wechselwirkungsstudie hat gezeigt, dass die gleichzeitige Gabe von Ixezumab 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 Ixezumab 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.“

5 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. Bundesministerium für Gesundheit. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV) [online]. 09.08.2019 [Zugriff: 18.10.2019]. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/AM-NutzenV.pdf>.
2. Reich K, Pinter A, Lacour JP, Ferrandiz C, Micali G, French LE et al. Comparison of ixekizumab with ustekinumab in moderate-to-severe psoriasis: 24-week results from IXORA-S, a phase III study. *Br J Dermatol* 2017; 177(4): 1014-1023.
3. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Ixezumab (Plaque Psoriasis): Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A17-07 [online]. 30.05.2017 [Zugriff: 07.06.2017]. (IQWiG-Berichte; Band 514). URL: https://www.iqwig.de/download/A17-07_Ixezumab_Nutzenbewertung-35a-SGB-V_V1-0.pdf.
4. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Ixezumab (Plaque Psoriasis): Addendum zum Auftrag A17-07; Auftrag A17-30 [online]. 28.07.2017 [Zugriff: 06.09.2017]. (IQWiG-Berichte; Band 528). URL: https://www.iqwig.de/download/A17-30_Ixezumab_Addendum-zum-Auftrag-A17-07_V1-0.pdf.
5. Paller AS, Seyger MMB, Magarinos GA, Bagel J, Pinter A, Cather J et al. Efficacy and Safety of Ixezumab in a Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study in Paediatric Patients with Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis (IXORA-PEDS). *Br J Dermatol* 2020; 183(2): 231-241.
6. Eli Lilly. Multicenter, double-blind, randomized, active- and placebo controlled study to evaluate safety, tolerability, and efficacy of ixekizumab in patients from 6 to less than 18 years of age with moderate-to-severe plaque psoriasis: clinical trial results [online]. In: EU Clinical Trials Register. 22.02.2020 [Zugriff: 11.08.2020]. URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2016-003331-38/results>.
7. Eli Lilly. Study of ixekizumab (LY2439821) in children 6 to less than 18 years with moderate-to-severe plaque psoriasis: study results [online]. In: ClinicalTrials.gov. 17.03.2020 [Zugriff: 11.08.2020]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT03073200>.
8. Eli Lilly. Multicenter, double-blind, randomized, active- and placebo controlled study to evaluate safety, tolerability, and efficacy of ixekizumab in patients from 6 to less than 18 years of age with moderate-to-severe plaque psoriasis [online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff: 11.08.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003331-38.

9. Eli Lilly. Study of ixekizumab (LY2439821) in children 6 to less than 18 years with moderate-to-severe plaque psoriasis: study details [online]. In: ClinicalTrials.gov. 17.03.2020 [Zugriff: 11.08.2020]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03073200>.
10. Novartis Pharmaceuticals. Pediatric study in children and adolescents with severe plaque psoriasis: study details [online]. In: ClinicalTrials.gov. 24.07.2020 [Zugriff: 16.09.2020]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02471144>.
11. Pfizer Pharma. Fachinformation. Enbrel 25 mg/50 mg Injektionslösung im Fertigpen (Stand: 11.2019). 2019.
12. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL); Anlage XII: Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Ixekizumab. 2017.
13. Landells I, Marano C, Hsu MC, Li S, Zhu Y, Eichenfield LF et al. Ustekinumab in adolescent patients age 12 to 17 years with moderate-to-severe plaque psoriasis: results of the randomized phase 3 CADMUS study. J Am Acad Dermatol 2015; 73(4): 594-603.
14. Janssen Research & Development. A study of the safety and efficacy of ustekinumab in adolescent patients with psoriasis (CADMUS): study results [online]. In: ClinicalTrials.gov. 29.01.2015 [Zugriff: 12.08.2020]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01090427>.
15. Janssen Research & Development. A study of the safety and efficacy of ustekinumab in adolescent patients with psoriasis (CADMUS): study details [online]. In: ClinicalTrials.gov. 29.01.2015 [Zugriff: 12.08.2020]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01090427>.
16. Philipp S, Menter A, Nikkels AF, Barber K, Landells I, Eichenfield LF et al. Ustekinumab for the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis in paediatric patients (≥ 6 to < 12 years of age): efficacy, safety, pharmacokinetic and biomarker results from the open-label CADMUS Jr study. Br J Dermatol 16.03.2020 [Epub ahead of print].
17. Janssen Research & Development. An efficacy, safety, and pharmacokinetics study of subcutaneously administered ustekinumab in the treatment of moderate to severe chronic plaque psoriasis in pediatric participants greater than or equal to 6 to less than 12 years of age (CADMUS Jr): study details [online]. In: ClinicalTrials.gov. 07.08.2020 [Zugriff: 12.08.2020]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02698475?term=NCT02698475&draw=2&rank=1>.
18. Blauvelt A, Lomaga M, Burge R, Zhu B, Shen W, Shrom D et al. Greater cumulative benefits from ixekizumab versus ustekinumab treatment over 52 weeks for patients with moderate-to-severe psoriasis in a randomized, double-blinded phase 3b clinical trial. Journal of Dermatological Treatment 2019.

19. Paul C, Griffiths CEM, Van de Kerkhof PCM, Puig L, Dutronc Y, Hennes C et al. Ixekizumab provides superior efficacy compared with ustekinumab over 52 weeks of treatment: results from IXORA-S, a phase 3 study. *J Am Acad Dermatol* 2019; 80(1): 70-79.e3.
20. Wasel N, Thaçi D, French LE, Conrad C, Dutronc Y, Gallo G et al. Ixekizumab and ustekinumab efficacy in nail psoriasis in patients with moderate-to-severe psoriasis: 52-week results from a phase 3, head-to-head study (IXORA-S). *Dermatology and Therapy* 2020; 10(4): 663-670.
21. Janssen. Fachinformation, STELARA 45 mg/90 mg Injektionslösung/STELARA 45 mg/90 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze (Stand: 02.2020) [online]. [Zugriff: 05.06.2020]. URL: <https://www.fachinfo.de/api/fachinfo/pdf/020726>.
22. Eli Lilly Nederland. Fachinformation Taltz (Stand: 06.2020). 2020.
23. LinkCare. Claims data study on pediatric Psoriasis patients in Germany. 2020.
24. Augustin M, Radtke MA, Glaeske G, Reich K, Christophers E, Schaefer I et al. Epidemiology and comorbidity in children with psoriasis and atopic eczema. *Dermatology* 2015; 231(1): 35-40.
25. Bundesministerium für Gesundheit. KM 6-Statistik [online]. [Zugriff: 18.06.2020]. URL: <http://www.gbe-bund.de>.
26. Sticherling M, Augustin M. S2k-Leitlinie - Therapie der Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen [online]. [Zugriff: 01.07.2020]. URL: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/013-094l_S2k_Therapie-Psoriasis-Kinder-Jugendliche_2019-07.pdf.
27. Statistisches Bundesamt. Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung (Größe in m, Gewicht in kg); Gliederungsmerkmale: Jahre, Deutschland, Alter, Geschlecht; Jahr 2017; alle Geschlechter [online]. 01.08.2018 [Zugriff: 20.10.2020]. URL: <http://www.gbe-bund.de>.
28. Augustin M, Glaeske G, Radtke MA, Christophers E, Reich K, Schafer I. Epidemiology and comorbidity of psoriasis in children. *Br J Dermatol* 2010; 162(3): 633-636.
29. Augustin M, Reich K, Glaeske G, Schaefer I, Radtke M. Co-morbidity and age-related prevalence of psoriasis: analysis of health insurance data in Germany. *Acta Derm Venereol* 2010; 90(2): 147-151.
30. Statistisches Bundesamt. Bevölkerungspyramide: Altersstruktur Deutschlands von 1950-2060 [online]. [Zugriff: 18.06.2020]. URL: <https://service.destatis.de/bevoelkerungspyramide/#!y=2020&a=18,67&v=2&g>.
31. Pfizer. Fachinformation, Enbrel 10 mg für Kinder und Jugendliche (Stand: 11.2019) [online]. [Zugriff: 05.06.2020]. URL: <https://www.fachinfo.de/api/fachinfo/pdf/013264>.

32. Abbvie. Fachinformation, Humira 40 mg/0,4 ml Injektionslösung in einer Fertigspritze/Humira 40 mg/0,4 ml Injektionslösung im Fertigpen (Stand: 11.2019) [online]. [Zugriff: 05.06.2020]. URL: <https://www.fachinfo.de/api/fachinfo/pdf/020795>.
33. AbbVie Deutschland. Fachinformation. Humira 20 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze (Stand: 11.2019). 2019.
34. Zweites Gesetz zur Umsetzung steuerlicher Hilfsmaßnahmen zur Bewältigung der Corona-Krise (Zweites Corona-Steuerhilfegesetz). Bundesgesetzblatt Teil 1 2020; (31): 1512-1516.

Anhang A – Charakterisierung der Studie IXORA-PEDS

Tabelle 9: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studie IXORA-PEDS (mehrseitige Tabelle)

Studie	Studien design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
IXORA-PEDS	RCT, doppel-blind ^b	Kinder und Jugendliche zwischen 6 und 17 Jahren <ul style="list-style-type: none"> mit mittelschwerer bis schwerer Plaques-Psoriasis^c seit mindestens 6 Monaten vor Studienbeginn geeignet für Fototherapie, systemische Behandlung oder mit Therapieversagen gegenüber topischer Therapie 	<ul style="list-style-type: none"> Kinder und Jugendliche mit mittelschwerer / schwerer Plaques-Psoriasis^d: <ul style="list-style-type: none"> Ixezumab (N = 115) Placebo (N = 56) Kinder und Jugendliche mit schwerer Plaques-Psoriasis^d: <ul style="list-style-type: none"> Ixezumab (N = 38) Placebo (N = 19) Etanercept (unverblindeter Referenzarm, N = 30)	<ul style="list-style-type: none"> Screening: bis zu 30 Tage Behandlung: <ul style="list-style-type: none"> doppelblinde randomisierte Behandlungsphase: bis Woche 12 unverblindete, 1-armige Erhaltungsphase^e: Woche 13 bis Woche 60 Extensionsphase^f: Woche 61 bis Woche 108 Nachbeobachtung: 24 Wochen nach letzter Visite 	68 Zentren in Argentinien, Deutschland, Frankreich, Kanada, Mexiko, Niederlande, Polen, Puerto Rico, Russland, Spanien, Tschechien, Ungarn, USA ^g 04/2017–laufend Interimsanalysen: 1. Datenschnitt: 31.05.2018 2. Datenschnitt: 22.03.2019 ^h 3. Datenschnitt: 28.06.2019 4. Datenschnitt: 25.11.2019 ⁱ Das Studienende ist für den 11.06.2021 geplant.	primär: PASI 75 zu Woche 12, sPGA (0/1) zu Woche 12 sekundär: Remission (PASI 100), Symptomatik, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UEs

Tabelle 9: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studie IXORA-PEDS (mehrseitige Tabelle)

Studie	Studien Population design	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
<p>a. Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten aus den Angaben des pU im Dossier Modul 4 B.</p> <p>b. Während der doppelblinden Phase erfolgte die Behandlung mit Ixezumab verblindet, Etanercept wurde im Referenzarm unverblindet verabreicht.</p> <p>c. mittelschwer bis schwere Plaque-Psoriasis: PASI Score: ≥ 12, sPGA-Wert ≥ 3 und BSA ≥ 10 %</p> <p>d. In Ländern, in denen Etanercept für die Behandlung der schweren pädiatrischen Plaque-Psoriasis zugelassen war, wurden Kinder und Jugendliche mit schwerer Plaque-Psoriasis (Baseline-PASI-Wert ≥ 20 oder sPGA ≥ 4) auf Ixezumab, Placebo und Etanercept randomisiert. Kinder und Jugendliche mit mittelschwerer Plaque-Psoriasis bzw. mit schwerer Plaque-Psoriasis in Ländern ohne Zulassung von Etanercept wurden auf Ixezumab und Placebo randomisiert.</p> <p>e: Nach Woche 12 wechselten alle Patientinnen und Patienten auf eine Behandlung mit Ixezumab. Patientinnen und Patienten aus dem Etanercept-Arm erhielten Ixezumab erst nach einer 8-wöchigen Washout-Phase.</p> <p>f. In der Extensionsphase war für Kinder und Jugendliche aus EU-Ländern bei Ansprechen auf die Behandlung (definiert als sPGA 0 oder 1 zu Woche 60) eine Absetzphase mit Randomisierung auf Ixezumab und Placebo geplant.</p> <p>g. Länder mit Zulassung von Etanercept bei Kindern und Jugendlichen mit schwerer Plaque-Psoriasis: Argentinien, Deutschland, Frankreich, Mexiko, Polen, Russland, Spanien, Tschechien, Ungarn</p> <p>h. nachdem alle randomisierten Kinder und Jugendlichen Woche 12 erreicht hatten</p> <p>i. nachdem alle randomisierten Kinder und Jugendlichen Woche 48 erreicht hatten</p> <p>BSA: Körperoberfläche; ETN: Etanercept; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; sPGA: Static Physician Global Assessment; pU: pharmazeutischer Unternehmer; UE: unerwünschtes Ereignis</p>					

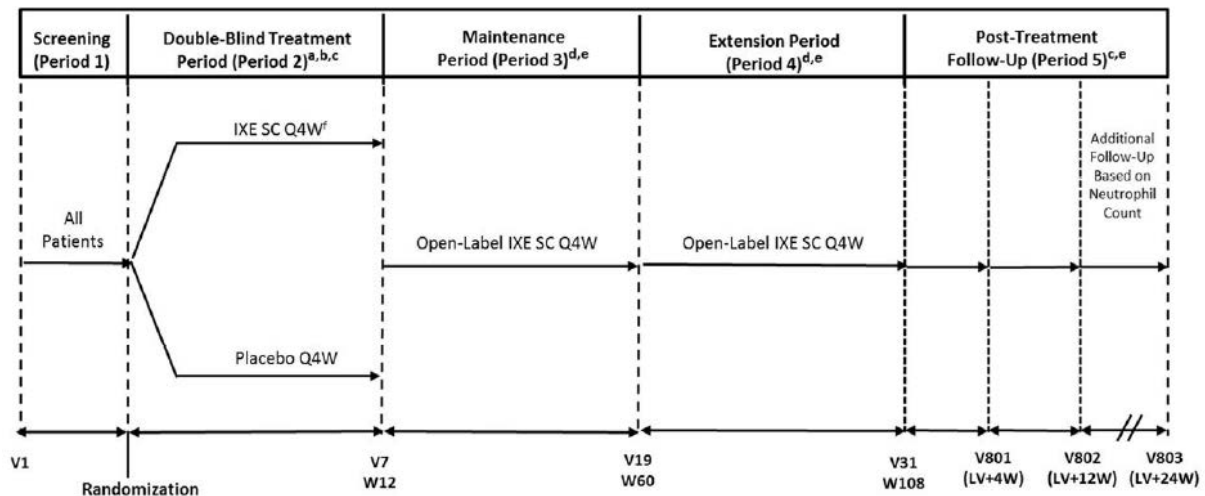
Tabelle 10: Charakterisierung der Intervention in der vom pU eingeschlossen Studie IXORA-PEDS (mehrsseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Vergleich	
IXORA-PEDS	Doppelblinde Behandlungsphase (Woche 1 – 12):		
	Ixezumab s. c., abhängig vom Körpergewicht ^a : <ul style="list-style-type: none"> ▪ > 50 kg <ul style="list-style-type: none"> ▫ Woche 0: 2-mal 80 mg ▫ Woche 4 bis 12: Q4W 80 mg ▫ Woche 12: Placebo s. c. ▪ zwischen 25 kg und 50 kg <ul style="list-style-type: none"> ▫ Woche 0: 80 mg ▫ Woche 4 bis 12: Q4W 40 mg ▫ Woche 12: Placebo s. c. ▪ < 25 kg^b <ul style="list-style-type: none"> ▫ Woche 0: 40 mg ▫ Woche 4 bis 12: Q4W 20 mg ▫ Woche 12: Placebo s. c. 	Placebo s. c. für Ixezumab	Etanercept s. c., abhängig vom Körpergewicht ^a : Woche 0 bis 11: 0,8 mg/kg (nicht mehr als 50 mg) Q1W
	Ixezumab s. c., abhängig vom Körpergewicht zu Woche 12: <ul style="list-style-type: none"> ▪ > 50 kg: 2-mal 80 mg ▪ zwischen 25 kg und 50 kg: 80 mg ▪ < 25 kg^b: 40 mg 		
Erhaltungs- und Extensionsphase (ab Woche 13)			
Ixezumab s. c., abhängig vom Körpergewicht: <ul style="list-style-type: none"> ▪ > 50 kg <ul style="list-style-type: none"> ▫ Woche 16 bis 104: Q4W 80 mg ▪ zwischen 25 kg und 50 kg <ul style="list-style-type: none"> ▫ Woche 16 bis 104: Q4W 40 mg ▪ < 25 kg^b <ul style="list-style-type: none"> ▫ Woche 16 bis 104: Q4W 20 mg 	ab Woche 13: Ixezumab s. c., abhängig vom Körpergewicht: <ul style="list-style-type: none"> ▪ > 50 kg <ul style="list-style-type: none"> ▫ Woche 16 bis 104: Q4W 80 mg ▪ zwischen 25 kg und 50 kg <ul style="list-style-type: none"> ▫ Woche 16 bis 104: Q4W 40 mg ▪ < 25 kg^b <ul style="list-style-type: none"> ▫ Woche 16 bis 104: Q4W 20 mg 	ab Woche 20: Ixezumab s. c., abhängig vom Körpergewicht: <ul style="list-style-type: none"> ▪ > 50 kg <ul style="list-style-type: none"> ▫ Woche 20: 2-mal 80 mg ▫ Woche 24 bis 104: Q4W 80 mg ▪ zwischen 25 kg und 50 kg <ul style="list-style-type: none"> ▫ Woche 20: 80 mg ▫ Woche 24 bis 104: Q4W 40 mg ▪ < 25 kg^b <ul style="list-style-type: none"> ▫ Woche 20: 40 mg ▫ Woche 24 bis 104: Q4W 20 mg 	
Dosisanpassungen:			
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Während der doppelblinde Behandlungsphase waren keine Anpassungen erlaubt. 			

Tabelle 10: Charakterisierung der Intervention in der vom pU eingeschlossen Studie IXORA-PEDS (mehrsseitige Tabelle)

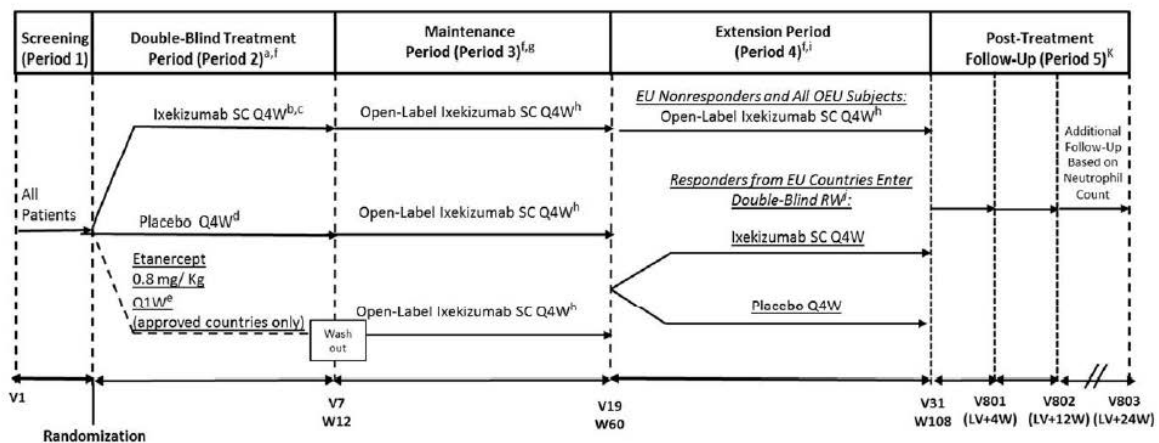
Studie	Intervention	Vergleich
IXORA-PEDS	<p>Verbotene Vorbehandlung:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Etanercept ▪ jedwede Therapie, die auf die Reduktion von Interleukin-17 abzielt ▪ Adalimumab und Infliximab (bis zu 60 Tage vor dem Screening), Anakinra (bis zu 7 Tage vor dem Screening) oder andere bDMARDs (bis zu 5 Halbwertszeiten vor dem Screening) ▪ andere systemische Psoriasis-Behandlungen (einschließlich Fototherapie) innerhalb der letzten 4 Wochen vor dem Screening ▪ UV-A- oder UV-B-Licht-Therapien und topische Behandlungen (ausgenommen für Gesicht, Kopfhaut und Genitalbereich während des Screenings) innerhalb der letzten 4 Wochen vor dem Screening ▪ Lebendvakzine (innerhalb von 12 Wochen vor Studienbeginn) <p>Erlaubte Begleitbehandlung:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ wirkstofffreie topische Behandlungen, Bäder, Shampoos <p>Verbotene Begleitbehandlung:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ topische Behandlungen mit folgenden Wirkstoffen: Harnstoff, > 3 % Salizylsäure, α- / β-Hydroxylsäure, Kortikosteroide^c, Vitamin-D3-Analoga ▪ Shampoos mit folgenden Wirkstoffen: > 3 % Salizylsäure, Kortikosteroide, Teer, Vitamin-D3-Analoga ▪ andere systemische Psoriasis-Behandlungen (einschließlich Fototherapie) ▪ Lebendvakzine (bis 12 Wochen nach Ende der Studienbehandlung) 	
<p>a. Während der doppelblinden Phase erfolgte die Behandlung mit Ixezumab verblindet, Etanercept wurde im Referenzarm unverblindet verabreicht.</p> <p>b. Ixezumab ist für Kinder unter 25 kg Körpergewicht nicht zugelassen</p> <p>c. ausgenommen topische Steroide (nicht halogenierte Steroide oder topische Calcineurininhibitoren) zur Anwendung in Gesicht, Achseln oder Genitalbereich bis zu 2-mal täglich nach Bedarf; nicht erlaubt innerhalb von 24 Stunden vor Studienvisiten</p> <p>bDMARD: biologische DMARD; DMARD: krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; Q1W: 1-mal wöchentlich; Q4W: 1-mal alle 4 Wochen; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; s. c.: subkutan; sPGA: Static Physician Global Assessment; UV-A: Ultraviolett A-Licht; UV-B: Ultraviolett B-Licht</p>		

Kinder und Jugendliche mit mittelschwerer / schwerer Plaque-Psoriasis in Ländern ohne Zulassung von Etanercept bei Kindern und Jugendlichen mit schwerer Plaque-Psoriasis:



Abbreviations: IXE = ixekizumab (LY2439821); LV = date of last visit; PK = pharmacokinetic(s); Q4W = every 4 weeks; SC = subcutaneous; V = visit; W = week.

Kinder und Jugendliche mit schwerer Plaque-Psoriasis in Ländern mit Zulassung von Etanercept bei Kindern und Jugendlichen mit schwerer Plaque-Psoriasis:



Abbreviations: EU = European Union; LV = date of last visit; OEU = outside the European Union; PASI = Psoriasis Area and Severity Index; PK = pharmacokinetic(s); Ps = plaque psoriasis; Q1W = every week; Q4W = every 4 weeks; RW = randomized withdrawal; SC = subcutaneous; sPGA = static Physician's Global Assessment; V = visit; W = weeks.

Abbildung 2: Studiendesign der Studie IXORA-PEDS

Anhang B – Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige sowie Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen)

Externe Sachverständige

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer medizinisch-fachlichen Beraterin / eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Beraterinnen oder Berater, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Nr. 2 SGB V „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von dem Berater ein ausgefülltes Formular „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der Person anhand des „Formblatts zur Offenlegung von Beziehungen“. Das Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Nast, Alexander	ja	ja	nein	ja	nein	nein	ja

Eingebundene Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen

Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen der eingebundenen Personen zusammenfassend dargestellt. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Offenlegung von Beziehungen“. Das Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung. Die Namen der Personen werden grundsätzlich nicht genannt, es sei denn, sie haben explizit in die Namensnennung eingewilligt.

Institution	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Marius Grosser, Deutscher Psoriasis Bund e. V. (DPB)	ja	nein	nein	ja	ja	nein	ja

Im „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ (Version 03/2020) wurden folgende 7 Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband angestellt oder für diese / dieses / diesen selbstständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor eine Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. eine Klinik, eine Einrichtung der Selbstverwaltung, eine Fachgesellschaft, ein Auftragsforschungsinstitut), ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Medizinproduktehersteller oder einen industriellen Interessenverband beraten (z. B. als Gutachter/-in, Sachverständige/r, in Zusammenhang mit klinischen Studien als Mitglied eines sogenannten Advisory Boards / eines Data Safety Monitoring Boards [DSMB] oder Steering Committees)?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

Frage 4: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband sogenannte Drittmittel erhalten (d. h. finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen)? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 5: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen, z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse erhalten von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller

oder einem industriellen Interessenverband? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einem Auftragsforschungsinstitut), eines pharmazeutischen Unternehmens, eines Medizinprodukteherstellers oder eines industriellen Interessenverbands? Besitzen Sie Anteile eines sogenannten Branchenfonds, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Medizinproduktehersteller ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis, ein Medizinprodukt, eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

Frage 7: Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer medizinischen Leitlinie oder klinischen Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht von unvoreingenommenen Betrachtenden als Interessenkonflikt bewertet werden können, z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen?