

IQWiG-Berichte – Nr. 650

**Ixekizumab  
(Psoriasis Arthritis) –  
Addendum zum Auftrag A18-14**

**Addendum**

Auftrag: A18-47  
Version: 1.0  
Stand: 26.07.2018

# Impressum

**Herausgeber:**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

**Thema:**

Ixekizumab (Psoriasis Arthritis) – Addendum zum Auftrag A18-14

**Auftraggeber:**

Gemeinsamer Bundesausschuss

**Datum des Auftrags:**

09.07.2018

**Interne Auftragsnummer:**

A18-47

**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](mailto:berichte@iqwig.de)

Internet: [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de)

**ISSN: 1864-2500**

**An dem Addendum beteiligte Mitarbeiter des IQWiG:**

- Natalia Wolfram
- Charlotte Guddat
- Volker Vervölgyi

**Schlagwörter:** Ixekizumab, Arthritis psoriatica, Nutzenbewertung, NCT01695239

**Keywords:** Ixekizumab, Arthritis – Psoriatic, Benefit Assessment, NCT01695239

# Inhaltsverzeichnis

|                                                                                      | Seite     |
|--------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>Tabellenverzeichnis .....</b>                                                     | <b>iv</b> |
| <b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>                                                    | <b>v</b>  |
| <b>1 Hintergrund.....</b>                                                            | <b>1</b>  |
| <b>2 Bewertung.....</b>                                                              | <b>2</b>  |
| <b>2.1 Beschreibung der Ausgangsdatenlage im Dossier des pU .....</b>                | <b>2</b>  |
| <b>2.2 Bewertung der vom pU mit der Stellungnahme vorgelegten Analysen .....</b>     | <b>3</b>  |
| <b>2.3 Gesamtbetrachtung der Ergebnisse und Gesamtaussage zum Zusatznutzen .....</b> | <b>7</b>  |
| <b>2.4 Zusammenfassung.....</b>                                                      | <b>8</b>  |
| <b>3 Literatur .....</b>                                                             | <b>10</b> |

**Tabellenverzeichnis**

|                                                                                                                                               | <b>Seite</b> |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|
| Tabelle 1: Ergebnisse zu Morbidität (dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Ixezumab vs. Adalimumab .....                                       | 5            |
| Tabelle 2: Ergebnisse zu Morbidität (stetig) – RCT, direkter Vergleich: Ixezumab vs. Adalimumab .....                                         | 6            |
| Tabelle 3: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Ixezumab im Vergleich zu Adalimumab unter Berücksichtigung des Addendums ..... | 7            |
| Tabelle 4: Ixezumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens .....                                                                   | 9            |

**Abkürzungsverzeichnis**

| <b>Abkürzung</b> | <b>Bedeutung</b>                                                             |
|------------------|------------------------------------------------------------------------------|
| bDMARD           | Biotechnologisch hergestelltes krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum     |
| CASPAR           | Classification Criteria for the Diagnosis of Psoriatic Arthritis             |
| DMARD            | krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum                                    |
| G-BA             | Gemeinsamer Bundesausschuss                                                  |
| IQWiG            | Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen             |
| LEA              | Leeds Enthesitis Index                                                       |
| MMRM             | Mixed-Model repeated Measures (gemischtes Modell mit wiederholten Messungen) |
| NRI              | Non-Responder Imputation                                                     |
| PASI             | Psoriasis Area und Severity Index                                            |
| pU               | pharmazeutischer Unternehmer                                                 |
| RCT              | Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)             |
| RR               | relatives Risiko                                                             |

## 1 Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) am 09.07.2018 mit ergänzenden Bewertungen zum Auftrag A18-14 (Ixekizumab – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V) [1] beauftragt.

Für die Bewertung der Fragestellung 2 (biotechnologisch hergestelltes krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum[bDMARD]-naive Patientinnen und Patienten mit aktiver Psoriasis Arthritis, für die eine erstmalige Therapie mit bDMARDs angezeigt ist), hat der pharmazeutische Unternehmer (pU) in seinem Dossier Ergebnisse der Teilpopulation der randomisierten kontrollierten Studie (RCT) RHAP vorgelegt. In dieser Teilpopulation wurde Ixekizumab mit Adalimumab bei krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum[DMARD]-vorbehandelten Patientinnen und Patienten ohne gleichzeitige mittelschwere bis schwere Plaque Psoriasis untersucht. Die Studie wurde für die Nutzenbewertung herangezogen.

In der Dossierbewertung wurden für die binären Endpunkte zu Morbidität und gesundheitsbezogener Lebensqualität Unklarheiten bezüglich des Anteils der ersetzten Werte beschrieben. Daraufhin legt der pU in seiner Stellungnahme Informationen und Analysen für die Fragestellung B vor, die über die Angaben im Dossier hinausgehen [2]. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieser Analysen unter Berücksichtigung der Angaben im Dossier beauftragt.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird dem G-BA übermittelt. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

## 2 Bewertung

### 2.1 Beschreibung der Ausgangsdatenlage im Dossier des pU

Bei der Studie RHAP handelt es sich um eine 4-armige RCT, in der Ixeizumab in 2 Dosierungen mit Adalimumab oder Placebo bei Patientinnen und Patienten mit aktiver Psoriasis Arthritis gemäß der Classification Criteria for the Diagnosis of Psoriatic Arthritis (CASPAR) verglichen wurde. Für die Bewertung der Fragestellung 2 hat der pU in seinem Dossier Ergebnisse zum Vergleich von Ixeizumab mit Adalimumab für die Teilpopulation der DMARD-vorbehandelten Patientinnen und Patienten ohne gleichzeitige mittelschwere bis schwere Plaque Psoriasis vorgelegt.

Die Behandlungsdauer in der relevanten randomisierten Phase der Studie betrug 24 Wochen. Patientinnen und Patienten, die zu Woche 16 der Behandlung ein unzureichendes Ansprechen (definiert als < 20 % Verringerung der Anzahl druckschmerzhafter und geschwollener Gelenke) zeigten, sollten eine Notfalltherapie erhalten. Patientinnen und Patienten im Ixeizumab-Arm wurden bei unzureichendem Ansprechen dabei weiter mit Ixeizumab behandelt und erhielten die Notfallmedikation zusätzlich. Im Adalimumab-Arm wurde auf Placebo umgestellt und die Patientinnen und Patienten wurden bis Woche 24 nur mit Notfallmedikation behandelt. Der Anteil der Personen, für die eine Notfalltherapie infrage kam, betrug im Ixeizumab-Arm 7,8 % und im Adalimumab-Arm 8,9 %. Eine ausführliche Charakterisierung dieser Studie und der entsprechenden Teilpopulation ist der Dossierbewertung A18-14 [1] zu entnehmen.

In die Bewertung des Zusatznutzens von Ixeizumab im Vergleich zu Adalimumab wurde eine Reihe von Endpunkten zum Nutzen und Schaden eingeschlossen (siehe Tabelle 10 der Dossierbewertung A18-14 [1]). Bei dichotomen Endpunkten wurde dabei das vom pU vorgelegte relative Risiko (RR) herangezogen. Bei stetigen Endpunkten, die über die Veränderung seit Studienbeginn operationalisiert sind, wurde die vom pU vorgelegte Mittelwertdifferenz aus der Auswertung über ein gemischtes Modell mit wiederholten Messungen (MMRM) herangezogen.

Auf Basis der Informationen aus Modul 4 A und aus dem Studienbericht wurde angenommen, dass der pU im Dossier für seine Analysen folgende Methodik zum Umgang mit den Werten angewendet hat:

- Für dichotome Endpunkte wurde angenommen, dass die fehlenden Werte vom pU als Nichtansprechen gewertet wurden (Non-Responder-Imputation[NRI]-Analyse). Auch für diejenigen Patientinnen und Patienten, die in Woche 16 aufgrund des Nichtansprechens auf die Therapie für eine Notfallmedikation infrage kamen, wurde davon ausgegangen, dass sie als Nichtansprechen gewertet wurden. Zum Anteil ersetzter Werte hat der pU im Dossier jedoch keine Informationen vorgelegt. Aus diesem Grund wurde für die Ergebnisse der dichotomen Endpunkte in der Nutzenbewertung ein hohes Verzerrungspotenzial abgeleitet.



- Für stetige Endpunkte wurde angenommen, dass die Werte der Patientinnen und Patienten, die in Woche 16 für eine Notfallmedikation infrage kamen, ab diesem Zeitpunkt als fehlend gewertet wurden. Der pU hat im Dossier keine Informationen zur Verfügung gestellt, wie viele Personen exakt in die jeweilige Auswertung eingegangen sind. Jedoch wurde auf Basis der Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit vollständiger Erhebung pro Erhebungszeitpunkt für diese Endpunkte ein niedriges Verzerrungspotenzial der Ergebnisse abgeleitet.

Die Unklarheiten bezüglich des Anteils der ersetzten Werte sowie der tatsächlichen Anzahl an Patientinnen und Patienten, die in die Auswertung eingeflossen sind, und die sich daraus ergebenden Konsequenzen wurden in der Nutzenbewertung beschrieben [1].

## **2.2 Bewertung der vom pU mit der Stellungnahme vorgelegten Analysen**

### **Beschreibung der vorgelegten Analysen**

In seiner schriftlichen Stellungnahme geht der pU auf die von ihm im Dossier verwendete statistische Methodik ein und beschreibt hierbei, wie er die Werte der Patientinnen und Patienten, die in Woche 16 aufgrund des Nichtansprechens auf die Therapie für eine Notfallmedikation infrage kamen, ab diesem Zeitpunkt berücksichtigt hat. Laut pU gingen diese Patientinnen und Patienten im Ixezumab-Arm mit ihren tatsächlich beobachteten Werten in die jeweilige Auswertung ein. Die Werte der Patientinnen und Patienten im Adalimumab-Arm wurden aber – entgegen der im vorherigen Abschnitt beschriebenen Annahme und anders als im Ixezumab-Arm – als Nichtansprechen (dichotome Wirksamkeitsendpunkte) bzw. ihre Werte nach Woche 16 als fehlend (stetige Endpunkte) angenommen. Wie viele Werte vom pU ersetzt wurden, liefert der pU trotz der Kritik in der Dossierbewertung ausschließlich für die Endpunkte auf Basis des Psoriasis Area and Severity Index (PASI). Zu der Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in die MMRM-Analysen der stetigen Endpunkte eingegangen sind, äußert sich der pU überhaupt nicht.

Zunächst ist festzustellen, dass der unterschiedliche Umgang des pU mit den Werten der Patientinnen und Patienten, die in Woche 16 für eine Notfallmedikation infrage kamen, im Dossier des pU nicht eindeutig beschrieben war. Wie oben dargestellt, wurde trotz Unklarheiten vielmehr davon ausgegangen, dass der pU in seinen Auswertungen für die Teilpopulation die Werte analog dem in den Studienunterlagen für die Gesamtpopulation beschriebenen Vorgehen ersetzt bzw. sie als fehlend angenommen hat. Der Umgang des pU mit den Werten für die Analysen für die Teilpopulation ist zwischen den Studienarmen systematisch unterschiedlich und ist weder prädefiniert noch inhaltlich sinnvoll.

Mit seiner Stellungnahme liefert der pU neue Analysen für die folgenden Endpunkte: Enthesitis (gemessen mittels Leeds Enthesitis Index [LEI]), Anzahl druckschmerzhafter und geschwollener Gelenke, Hautsymptomatik ausgewertet über den PASI 100 und ergänzend in der Dossierbewertung dargestellten Endpunkte PASI 75 und PASI 90. In diesen Analysen, die er als Sensitivitätsanalysen bezeichnet, wurden die Werte der oben genannten Patientinnen

und Patienten in beiden Studienarmen gleich behandelt, d. h. für die binären Endpunkte als Nichtansprechen und für die stetigen Endpunkte als fehlend angenommen. Dies entspricht den in der Studie ursprünglich geplanten Auswertungen. Eine Bewertung der nachgereichten Analysen ist vor diesem Hintergrund sinnvoll.

Der pU beschränkt seine Analysen allerdings lediglich auf die Endpunkte, auf deren Basis in der Dossierbewertung ein Zusatznutzen abgeleitet wurde. Die Beschränkung der Analysen auf eine Auswahl der Endpunkte ist nicht sachgerecht. Vielmehr hätte der pU für alle Endpunkte zu Morbidität und zu gesundheitsbezogener Lebensqualität neue Auswertungen liefern müssen oder zumindest diskutieren, inwiefern sich das Ergebnis der Auswertungen durch den anderen Umgang mit den Werten ändert. Dies ist insbesondere vor dem Hintergrund von Bedeutung, als es auf Basis der vom pU vorgelegten Ergebnisse (siehe Textabschnitt zu den Ergebnissen weiter unten) deutlich wird, dass die Art des Umgangs mit den Werten der Patientinnen und Patienten, die in Woche 16 für eine Notfallmedikation infrage kamen, einen relevanten Einfluss auf die Ergebnisse hat.

### **Ergebnisse zum Zusatznutzen**

#### ***Verzerrungspotenzial der Ergebnisse für die Endpunkte zu Morbidität und zu gesundheitsbezogener Lebensqualität ist hoch***

Wie oben beschrieben, legt der pU Analysen selektiv für eine Auswahl der Endpunkte vor. Aus den nachgereichten Informationen zur Ersetzung fehlender Werte für PASI 100 wird zudem ersichtlich, dass die Werte in einem relevanten Umfang ersetzt wurden (siehe Tabelle 1). Zu den weiteren Endpunkten zu Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität liefert der pU trotz Kritik im Bericht keine Informationen zu ersetzten Werten bzw. zur Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in die MMRM-Auswertung eingeflossen sind. Diese selektive Darstellung des pU führt zum hohen Verzerrungspotenzial der Ergebnisse für alle Endpunkte zu Morbidität und gesundheitsbezogener Lebensqualität.

Die Einschätzung zum Verzerrungspotenzial ändert sich damit für die Endpunkte zu Morbidität und zu gesundheitsbezogener Lebensqualität im Vergleich zur Bewertung A18-14 [1]. Für die Endpunkte zu Mortalität und Nebenwirkungen wird weiterhin von einem niedrigen Verzerrungspotenzial der Ergebnisse ausgegangen.

### ***Ergebnisse***

Nachfolgend werden in Tabelle 1 und Tabelle 2 die vom pU nachgereichten Ergebnisse für die von ihm ausgewählten Endpunkten zum Vergleich von Ixezumab mit Adalimumab bei Patientinnen und Patienten mit aktiver Psoriasis Arthritis, die erstmals für die Behandlung mit einem bDMARD infrage kommen, dargestellt. Bei der Beschreibung der Ergebnisse für diese Endpunkte wird angegeben, ob sich Änderungen am Ergebnis der Bewertung im Vergleich zur Dossierbewertung ergeben haben.

Für die Ergebnisse für weitere relevante Endpunkte siehe Tabelle 12 und Tabelle 13 der Dossierbewertung A18-14 [1].

Tabelle 1: Ergebnisse zu Morbidität (dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Ixezumab vs. Adalimumab

| Studie<br>Endpunktkategorie<br>Endpunkt                                                                                                                                                                                                                                                   | Ixezumab  |                                                        | Adalimumab |                                                        | Ixezumab vs. Adalimumab              |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|--------------------------------------------------------|------------|--------------------------------------------------------|--------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                           | N         | Patientinnen<br>und Patienten<br>mit Ereignis<br>n (%) | N          | Patientinnen<br>und Patienten<br>mit Ereignis<br>n (%) | RR [95 %-KI];<br>p-Wert <sup>a</sup> |
| <b>RHAP</b>                                                                                                                                                                                                                                                                               |           |                                                        |            |                                                        |                                      |
| <b>Morbidität</b>                                                                                                                                                                                                                                                                         |           |                                                        |            |                                                        |                                      |
| Hautsymptomatik <sup>b</sup>                                                                                                                                                                                                                                                              |           |                                                        |            |                                                        |                                      |
| Remission (PASI 100) <sup>c</sup>                                                                                                                                                                                                                                                         | 51        | 21 (41,2)                                              | 56         | 12 (21,4)                                              | 1,92 [1,06; 3,50];<br>0,029          |
| <i>PASI 90<br/>(ergänzend dargestellt)</i>                                                                                                                                                                                                                                                | <i>51</i> | <i>26 (51,0)</i>                                       | <i>56</i>  | <i>14 (25,0)</i>                                       | <i>2,04 [1,20; 3,46];<br/>0,006</i>  |
| <i>PASI 75<br/>(ergänzend dargestellt)</i>                                                                                                                                                                                                                                                | <i>51</i> | <i>28 (54,9)</i>                                       | <i>56</i>  | <i>20 (35,7)</i>                                       | <i>1,54 [1,00; 2,36];<br/>0,0505</i> |
| a: eigene Berechnung (unbedingter exakter Test, CSZ-Methode nach [3])                                                                                                                                                                                                                     |           |                                                        |            |                                                        |                                      |
| b: In Auswertungen für Endpunkte zu Hautsymptomatik wurden Patientinnen und Patienten mit fehlenden Werten als Nichtansprecher ersetzt. Die Werte von Patientinnen und Patienten, die in Woche 16 für eine Notfallmedikation infrage kamen, wurden ebenfalls als Nichtansprecher ersetzt. |           |                                                        |            |                                                        |                                      |
| c: Der gesamte Anteil ersetzter Werte beträgt 31,4 % im Ixezumab-Arm und 16,1 % im Adalimumab-Arm. Der Anteil ersetzter Werte aufgrund der infrage kommenden Gabe der Notfallmedikation beträgt 7,8 % im Ixezumab-Arm und 8,9 % im Adalimumab-Arm.                                        |           |                                                        |            |                                                        |                                      |
| KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PASI: Psoriasis Area Severity Index; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; vs.: versus                                                                                               |           |                                                        |            |                                                        |                                      |

Tabelle 2: Ergebnisse zu Morbidität (stetig) – RCT, direkter Vergleich: Ixezumab vs. Adalimumab

| Studie<br>Endpunktkategorie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Ixekizumab |                  |                                           | Adalimumab                                           |                  |                                           | Ixekizumab vs.<br>Adalimumab   |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|------------------|-------------------------------------------|------------------------------------------------------|------------------|-------------------------------------------|--------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Endpunkt   | N <sup>a</sup>   | Werte<br>Studien-<br>beginn<br>MW<br>(SD) | Änderung<br>Studien-<br>ende<br>MW <sup>b</sup> (SE) | N <sup>a</sup>   | Werte<br>Studien-<br>beginn<br>MW<br>(SD) |                                |
| RHAP                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |            |                  |                                           |                                                      |                  |                                           |                                |
| Morbidität                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |            |                  |                                           |                                                      |                  |                                           |                                |
| Enthesitis (LEI) <sup>c</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | k. A.      | 1,4<br>(1,68)    | −0,90<br>(0,20)                           | k. A.                                                | 1,5<br>(1,90)    | −0,30<br>(0,20)                           | −0,60 [−1,08; −0,12];<br>0,014 |
| Anzahl druck-<br>schmerzhafter<br>Gelenke <sup>c</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | k. A.      | 19,00<br>(13,10) | −12,88<br>(1,39)                          | k. A.                                                | 17,54<br>(12,88) | −10,57<br>(1,34)                          | −2,31 [−5,76; 1,13];<br>0,184  |
| Anzahl<br>geschwollener<br>Gelenke <sup>c</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | k. A.      | 10,61<br>(7,97)  | −6,99<br>(0,72)                           | k. A.                                                | 9,30<br>(6,48)   | −5,89<br>(0,70)                           | −1,10 [−2,90; 0,69];<br>0,225  |
| a: Für Patientinnen und Patienten, die in Woche 16 für eine Notfallmedikation infrage kamen, wurden Werte ab Woche 16 als fehlend angenommen.<br>b: Änderungen zum Studienende im Vergleich zum Studienanfang und Mittelwertdifferenzen aus MMRM-Auswertung. Auf Basis der Informationen in der Stellungnahme und den Angaben im Dossier des pU wird angenommen, dass das Modell Terme für Behandlung, Visite, geografische Region und csDMARD-Erfahrung, den Baseline Wert als Kovariate sowie die Interaktion von Visite mit Behandlung enthielt.<br>c: Negative Änderungen bedeuten Verbesserung; eine negative Mittelwertdifferenz bedeutet einen Vorteil für Ixekizumab.<br>csDMARD: konventionelles synthetisches Krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum;<br>KI: Konfidenzintervall; LEI: Leeds Enthesitis Index; MD: Mittelwertdifferenz; MMRM: gemischtes Modell mit wiederholten Messungen; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten;<br>RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; vs.: versus |            |                  |                                           |                                                      |                  |                                           |                                |

*Hautsymptomatik (PASI 100)*

Für den Endpunkt Hautsymptomatik, erhoben mit dem PASI 100, zeigt sich bei der Auswertung des pU mit Ersetzung der Daten mittels NRI, wie auch in der Dossierbewertung A18-14 [1], ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Ixezumab im Vergleich zu Adalimumab. Eigene Berechnung des RR (umgedrehte Effektrichtung) zur Anwendung der Grenzen für die Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens [4] ergibt für den Endpunkt PASI 100 ein RR [95 %-Konfidenzintervall] von 0,52 [0,29; 0,95]. Im Gegensatz zu dem Ergebnis aus der Dossierbewertung A18-14 ist der Effekt für PASI 100, der der Kategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen zuzuordnen ist, damit nicht mehr als geringfügig. Daraus ergibt sich für den Endpunkt PASI 100 kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ixezumab im Vergleich zu Adalimumab, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

### *Enthesitis (LEI)*

Für den Endpunkt Enthesitis (LEI) zeigt sich für die Veränderung seit Studienbeginn in der Anzahl druckschmerzhafter Sehnenansatzpunkte wie auch in der Dossierbewertung A18-14 [1] ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Ixezumab. Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse für diesen Endpunkt ist wie oben dargestellt hoch. Zudem kann die Relevanz dieses Effekts (das 95 %-Konfidenzintervall des Effekts ist [0,12; 1,08] Sehnenansatzpunkte) nicht sicher eingeschätzt werden. Es ergibt sich für den Endpunkt Enthesitis ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ixezumab im Vergleich zu Adalimumab. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird entsprechend dem in der Dossierbewertung beschriebenen Vorgehen als gering eingestuft.

### *Anzahl druckschmerzhafter und geschwollener Gelenke*

Für die Endpunkte Anzahl druckschmerzhafter und geschwollener Gelenke zeigt sich für die Veränderung seit Studienbeginn im Gegensatz zu der Dossierbewertung [1] jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Ixezumab und Adalimumab mehr. Daraus ergibt sich für diese Endpunkte kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ixezumab im Vergleich zu Adalimumab, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

## **2.3 Gesamtbetrachtung der Ergebnisse und Gesamtaussage zum Zusatznutzen**

Tabelle 3 zeigt die Änderung der positiven Effekte aus der Dossierbewertung von Ixezumab im Vergleich zu Adalimumab unter Berücksichtigung der im Addendum bewerteten Analysen.

Tabelle 3: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Ixezumab im Vergleich zu Adalimumab unter Berücksichtigung des Addendums

| <b>Positive Effekte aus der Dossierbewertung A18-14</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                  | <b>Änderung der positiven Effekte unter Berücksichtigung des Addendums</b>                                                                                                                                                                                                                                                   |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen:</b>                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Hautsymptomatik (PASI 100): Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß gering</li> <li>▪ Enthesitis: Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß gering</li> <li>▪ Anzahl druckschmerzhafter / geschwollener Gelenke: jeweils Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß gering</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Hautsymptomatik (PASI 100): geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt</li> <li>▪ Enthesitis: Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß gering</li> <li>▪ Anzahl druckschmerzhafter / geschwollener Gelenke: geringerer Nutzen / Zusatznutzen jeweils nicht belegt</li> </ul> |
| <b>Negative Effekte in der Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen sind unverändert:</b>                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ spezifische UEs (allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort): Hinweis auf einen höheren Schaden – Ausmaß beträchtlich</li> </ul>                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| PASI: Psoriasis Area Severity Index; UE: unerwünschtes Ereignis                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |

Im Abgleich der Ergebnisse der vom pU nachgereichten Analysen, in denen Werte der Patientinnen und Patienten, die in Woche 16 für eine Notfallmedikation infrage kamen, als

Nichtansprechen bzw. fehlend angenommen wurden, mit den Ergebnissen der vom pU ursprünglich vorgelegten Analysen, in denen die Werte der Patientinnen und Patienten, die in Woche 16 für eine Notfallmedikation infrage kamen, je nach Studienarm unterschiedlich behandelt wurden, wird ersichtlich, dass die Art des Umgangs mit den Werten einen relevanten Einfluss auf die Ergebnisse hat:

Im Gegensatz zu der Dossierbewertung A18-14 bleibt unter der Anwendung der für beide Studienarme gleichen Ersetzungsstrategie (NRI) der positive Effekt von Ixezumab ausschließlich für den Endpunkt Enthesitis bestehen. Die positiven Effekte für weitere Endpunkte zeigen sich dagegen nicht mehr bzw. deren Ausmaß ist nicht mehr als geringfügig einzustufen. Demgegenüber besteht für Ixezumab weiterhin ein Hinweis auf einen höheren Schaden mit Ausmaß beträchtlich für den Endpunkt allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort.

In der Gesamtschau der Daten ergibt sich für Ixezumab kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen im Vergleich zu Adalimumab.

## **2.4 Zusammenfassung**

Die vom pU im Stellungnahmeverfahren nachgereichten Daten ändern die Aussage zum Zusatznutzen von Ixezumab aus der Dossierbewertung A18-14 für Fragestellung 2: der Zusatznutzen von Ixezumab für die bDMARD-naiven Patientinnen und Patienten mit aktiver Psoriasis Arthritis, für die eine erstmalige Therapie mit bDMARDs angezeigt ist, ist nicht belegt. Für die anderen Fragestellungen ergibt sich keine Änderung im Vergleich zur Dossierbewertung A18-14.

Die nachfolgende Tabelle 4 zeigt das Ergebnis der Nutzenbewertung von Ixezumab unter Berücksichtigung der Dossierbewertung A18-14 und des vorliegenden Addendums.

Tabelle 4: Ixekezumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

| Fragestellung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Indikation                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>                                                                                            | Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens <sup>b</sup> |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|
| 1                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Patientinnen und Patienten mit aktiver Psoriasis Arthritis, bei denen keine ungünstigen Prognosefaktoren <sup>c</sup> vorliegen und die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem krankheitsmodifizierenden Antirheumatikum (klassische DMARDs, inklusive Methotrexat) ansprechen oder diese nicht vertragen haben | alternative klassische DMARDs, sofern geeignet (Methotrexat oder Leflunomid als Mono- oder Kombinationstherapie)                       | Zusatznutzen nicht belegt                                    |
| 2                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | bDMARD-naive Patientinnen und Patienten mit aktiver Psoriasis Arthritis, für die eine erstmalige Therapie mit bDMARDs angezeigt ist                                                                                                                                                                                                | ein TNF-alpha-Hemmer ( <b>Adalimumab</b> oder Etanercept oder Golimumab oder Infliximab) ggf. in Kombination mit Methotrexat           | <b>Zusatznutzen nicht belegt</b>                             |
| 3                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Patientinnen und Patienten mit aktiver Psoriasis Arthritis die unzureichend auf eine vorhergehende Therapie mit bDMARDs ansprechen oder diese nicht vertragen haben                                                                                                                                                                | Wechsel auf ein anderes bDMARD ( <b>Adalimumab</b> oder Etanercept oder Golimumab oder Infliximab) ggf. in Kombination mit Methotrexat | 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 <b>fett</b> markiert.</p> <p>b: Änderungen im Vergleich zur Dossierbewertung A18-14 sind <b>fett</b> markiert.</p> <p>c: Ungünstige Prognosefaktoren: <math>\geq 5</math> befallene Gelenke; radiologischer Gelenkschaden; erhöhte Entzündungsparameter; extraartikuläre Manifestationen, insbesondere Daktylitis.</p> <p>bDMARD: biotechnologisch hergestelltes DMARD; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; DMARD: krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; TNF: Tumornekrosefaktor; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p> |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                        |                                                              |

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

### 3 Literatur

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Ixezumab (Psoriasis Arthritis): Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A18-14 [online]. 30.05.2018 [Zugriff: 22.06.2018]. (IQWiG-Berichte; Band 631). URL: [https://www.iqwig.de/download/A18-14\\_Ixezumab\\_Nutzenbewertung-35a-SGB-V\\_V1-0.pdf](https://www.iqwig.de/download/A18-14_Ixezumab_Nutzenbewertung-35a-SGB-V_V1-0.pdf).
2. Lilly Deutschland. Stellungnahme zum IQWiG-Bericht Nr. 631: Ixezumab (Psoriasis Arthritis); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A18-14. [Demnächst verfügbar unter <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/350/#beschluesse> im Dokument "Zusammenfassende Dokumentation"].
3. Martín Andrés A, Silva Mato A. Choosing the optimal unconditioned test for comparing two independent proportions. Computat Stat Data Anal 1994; 17(5): 555-574.
4. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden: Version 5.0. Köln: IQWiG; 2017. URL: [https://www.iqwig.de/download/Allgemeine-Methoden\\_Version-5-0.pdf](https://www.iqwig.de/download/Allgemeine-Methoden_Version-5-0.pdf).