

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Ixekizumab (Taltz[®])

Lilly Deutschland GmbH

Modul 4 A

Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische und/oder Phototherapie geeignet sind.

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 24.02.2017

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	4
Abbildungsverzeichnis	10
Abkürzungsverzeichnis	11
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	15
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	16
4.2 Methodik.....	43
4.2.1 Fragestellung.....	43
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.....	44
4.2.3 Informationsbeschaffung.....	47
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	47
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche.....	47
4.2.3.3 Suche in Studienregistern.....	49
4.2.3.4 Selektion relevanter Studien.....	50
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	50
4.2.5 Informationssynthese und -analyse.....	53
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien.....	53
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	53
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	80
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen.....	81
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	82
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche.....	85
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen.....	87
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	87
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	87
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	87
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	90
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern.....	92
4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	93
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	94
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen.....	94
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	107
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	109
4.3.1.3.1 Endpunkte aus der RCT RHBZ.....	112
4.3.1.3.1.1 Mortalität – RCT.....	113
4.3.1.3.1.2 Morbidität – RCT.....	117
4.3.1.3.1.2.1 Psoriasis Area and Severity Index (PASI) – RCT.....	117
4.3.1.3.1.2.2 Betroffene Körperoberfläche (BSA) – RCT.....	126
4.3.1.3.1.2.3 Juckreiz NRS – RCT.....	132

4.3.1.3.1.2.4	Hautschmerzen VAS – RCT	141
4.3.1.3.1.2.5	Gesichts- und Hals-Beteiligung – RCT	148
4.3.1.3.1.2.6	Beteiligung des Genitalbereichs – RCT	154
4.3.1.3.1.2.7	Nail Assessment in Psoriasis and Psoriatic Arthritis (NAPPA- CLIN und -PBI) – RCT	160
4.3.1.3.1.2.8	Patient Benefit Index (PBI) – RCT	172
4.3.1.3.1.2.9	EQ-5D – RCT	182
4.3.1.3.1.3	Gesundheitsbezogene Lebensqualität – RCT	188
4.3.1.3.1.3.1	SF-36 – RCT	188
4.3.1.3.1.3.2	Dermatology Life Quality Index (DLQI) – RCT	200
4.3.1.3.1.3.3	Nail Assessment in Psoriasis and Psoriatic Arthritis (NAPPA- QoL) – RCT	211
4.3.1.3.1.4	Sicherheit – RCT	220
4.3.1.3.2	Subgruppenanalysen – RCT	232
4.3.1.3.2.1	Morbidität – RCT	239
4.3.1.3.2.1.1	Psoriasis Area Severity Index (PASI) – RCT	239
4.3.1.3.2.1.2	Betroffene Körperoberfläche (BSA) – RCT	243
4.3.1.3.2.1.3	Nail Assessment in Psoriasis and Psoriatic Arthritis (NAPPA- CLIN und -PBI) – RCT	246
4.3.1.3.2.1.4	Patient Benefit Index (PBI) – RCT	251
4.3.1.3.2.2	Gesundheitsbezogene Lebensqualität – RCT	254
4.3.1.3.2.2.1	Nail Assessment in Psoriasis and Psoriatic Arthritis (NAPPA- QoL) – RCT	254
4.3.1.3.2.3	Sicherheit – RCT	258
4.3.1.3.2.3.1	Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (AESI) / konsolidierten Begriffen - RCT	258
4.3.1.3.3	Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien	262
4.3.2	Weitere Unterlagen	280
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	280
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	280
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche	280
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	281
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	281
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	283
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien	284
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	284
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien	284
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	285
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	285
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	286
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen	286
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	286
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	287
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	287

4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen	287
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	288
4.3.2.4	Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen	288
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	288
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	288
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	291
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	317
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	317
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	317
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	317
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	318
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten.....	318
4.6	Liste der eingeschlossenen Studien.....	320
4.7	Referenzliste.....	322
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche		331
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern.....		339
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....		342
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern).....		343
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT		364
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten		380

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Für die Zusatznutzenableitung herangezogene Endpunkte (normale Schrift) und unterstützende Endpunkte (kursive Schrift)	20
Tabelle 4-2: Ein- und Ausschlusskriterien: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	45
Tabelle 4-3: Zusammensetzung der AESI/konsolidierten Begriffe nach SMQ bzw. PT.....	70
Tabelle 4-4: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	88
Tabelle 4-5: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	89
Tabelle 4-6: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	92
Tabelle 4-7: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	93
Tabelle 4-8: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	95
Tabelle 4-9: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	97
Tabelle 4-10: Charakterisierung der Studienpopulation: Demografische und Krankheitscharakteristika zu Baseline nach Behandlungsarm in der RCT RHBZ mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population)	104
Tabelle 4-11: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	107
Tabelle 4-12: Matrix der Endpunkte in der eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	109
Tabelle 4-13: Operationalisierung von Gesamtmortalität.....	113
Tabelle 4-14: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Gesamtmortalität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	113
Tabelle 4-15: Ergebnisse für Gesamtmortalität (Woche 24) aus RCT RHBZ mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety Population).....	115
Tabelle 4-16: Operationalisierung von Psoriasis Area and Severity Index (PASI).....	117
Tabelle 4-17: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Endpunkte zum Psoriasis Area and Severity Index (PASI) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	118
Tabelle 4-18: Ergebnisse für die Veränderung des PASI Scores von Baseline bis Woche 24 in RCT RHBZ mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population).....	119
Tabelle 4-19: Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit einer PASI-Reduktion von $\geq 75\%$, $\geq 90\%$ und 100% in Woche 24 in RCT RHBZ mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population)	121
Tabelle 4-20: Ergebnisse für die Zeit bis zum erstmaligen Erreichen eines PASI 75, 90 und 100 in RCT RHBZ mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population)	123

Tabelle 4-21: Operationalisierung von betroffener Körperoberfläche (BSA)	126
Tabelle 4-22: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt zur betroffenen Körperoberfläche (BSA) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	127
Tabelle 4-23: Ergebnisse für die Veränderung des prozentualen Anteils der betroffenen Körperoberfläche von Baseline bis Woche 24 in RCT RHBZ mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population)	128
Tabelle 4-24: Ergebnis für die mittlere (SD) Veränderung des prozentualen Anteils der betroffenen Körperoberfläche - Sensitivitätsanalyse (MMRM)	130
Tabelle 4-25: Operationalisierung von Juckreiz (Juckreiz NRS).....	132
Tabelle 4-26: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkte zur Juckreiz NRS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	133
Tabelle 4-27: Ergebnisse für die Rücklaufquote der Juckreiz NRS zu Baseline und in Woche 24 in RCT RHBZ mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population)	134
Tabelle 4-28: Ergebnisse für die Veränderung des Juckreizes von Baseline bis Woche 24 in RCT RHBZ mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population)	135
Tabelle 4-29: Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit einer Reduktion des Juckreizes um ≥ 4 Punkte in Woche 24 in RCT RHBZ mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Itch NRS Population ^a).....	137
Tabelle 4-30: Ergebnisse für die Zeit bis zum erstmaligen Erreichen einer Reduktion des Juckreizes um ≥ 4 Punkte (Itch NRS Population ^a).....	139
Tabelle 4-31: Operationalisierung von Hautschmerzen (Hautschmerzen VAS)	141
Tabelle 4-32: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt zur Hautschmerzen VAS) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	141
Tabelle 4-33: Ergebnisse für die Rücklaufquote der Hautschmerzen VAS zu Baseline und in Woche 24 in RCT RHBZ mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population).....	142
Tabelle 4-34: Ergebnisse für die Veränderung der Hautschmerzen von Baseline bis Woche 24 in RCT RHBZ mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population)	144
Tabelle 4-35: Ergebnisse für die Veränderung der Hautschmerzen von Baseline bis Woche 24 aus RCT RHBZ mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population) – Sensitivitätsanalyse (MMRM)	146
Tabelle 4-36: Operationalisierung von Gesichts- und Hals-Beteiligung	148
Tabelle 4-37: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt zur Gesichts- und Hals-Beteiligung in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	149
Tabelle 4-38: Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit Erreichen einer Erscheinungsfreiheit von Gesicht und Hals in Woche 24 in RCT RHBZ mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Face/Neck Ps Population ^a)	150
Tabelle 4-39: Ergebnisse für die Zeit bis zum erstmaligen Erreichen einer Erscheinungsfreiheit von Gesicht und Hals in RCT RHBZ mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Face/Neck Ps Population ^a).....	152
Tabelle 4-40: Operationalisierung von Beteiligung des Genitalbereichs.....	154

Tabelle 4-41: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Beteiligung des Genitalbereichs in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	155
Tabelle 4-42: Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit Erreichen einer Erscheinungsfreiheit im Genitalbereich in Woche 24 in RCT RHBZ mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Genital Ps Population ^a)	156
Tabelle 4-43: Ergebnisse für die Zeit bis zum erstmaligen Erreichen einer Erscheinungsfreiheit im Genitalbereich in RCT RHBZ mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Genital Ps Population ^a)	158
Tabelle 4-44: Operationalisierung von psoriatischer Nagelbeteiligung (NAPPA-CLIN und -PBI Score)	160
Tabelle 4-45: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkte zur psoriatischen Nagelbeteiligung (NAPPA-CLIN und NAPPA-PBI) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	161
Tabelle 4-46: Ergebnisse für die Veränderung der psoriatischen Nagelbeteiligung anhand des NAPPA-CLIN Scores von Baseline bis Woche 24 aus RCT RHBZ mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Nail Ps Population ^a)	163
Tabelle 4-47: Ergebnisse für die Veränderung der psoriatischen Nagelbeteiligung anhand des NAPPA-CLIN Scores von Baseline bis Woche 24 aus RCT RHBZ mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Nail Ps Population ^a) – Sensitivitätsanalyse (MMRM)	165
Tabelle 4-48: Ergebnisse für die Rücklaufquote des NAPPA-PBI zu Baseline und in Woche 24 aus RCT RHBZ mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Nail Ps Population ^a)	166
Tabelle 4-49: Ergebnisse für NAPPA-PBI Score für das Erreichen eines patientenrelevanten Therapienutzens bezogen auf die psoriatische Nagelbeteiligung in Woche 24 in RCT RHBZ mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Nail Ps Population ^a)	168
Tabelle 4-50: Ergebnisse für NAPPA-PBI Score für das Erreichen eines patientenrelevanten Therapienutzens bezogen auf die psoriatische Nagelbeteiligung in Woche 24 in RCT RHBZ mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Nail Ps Population ^a) – Sensitivitätsanalyse (MMRM)	170
Tabelle 4-51: Operationalisierung von patientenrelevanten Therapienutzen (Patient Benefit Index: PBI)	172
Tabelle 4-52: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt zum patientenrelevanten Therapienutzen (PBI) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ..	173
Tabelle 4-53: Ergebnisse für die Rücklaufquote des PBI zu Baseline und in Woche 24 in RCT RHBZ mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population)	174
Tabelle 4-54: Ergebnisse für PBI Score für das Erreichen eines patientenrelevanten Therapienutzens in Woche 24 in RCT RHBZ mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population)	175
Tabelle 4-55: Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit Erreichen eines patientenrelevanten minimalen Therapienutzens in Woche 24 in RCT RHBZ mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population)	178
Tabelle 4-56: Ergebnisse für die Zeit bis zum erstmaligen Erreichen eines patientenrelevanten minimalen Therapienutzens (PBI Gesamtscore \geq 1) in RCT RHBZ mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population)	180

Tabelle 4-57: Operationalisierung von Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	182
Tabelle 4-58: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt zur EQ-5D VAS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	182
Tabelle 4-59: Ergebnisse für die Rücklaufquote der EQ-5D VAS zu Baseline und in Woche 24 in RCT RHBZ mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population)	183
Tabelle 4-60: Ergebnisse für die Veränderung des Gesundheitszustands (EQ-5D VAS) von Baseline bis Woche 24 in RCT RHBZ mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population).....	185
Tabelle 4-61: Operationalisierung von gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36).....	188
Tabelle 4-62: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkte zum SF-36 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	189
Tabelle 4-63: Ergebnisse für die Rücklaufquote des SF-36 zu Baseline und in Woche 24 in RCT RHBZ mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population)	190
Tabelle 4-64: Ergebnisse für die Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (SF-36) von Baseline bis Woche 24 in RCT RHBZ mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population).....	191
Tabelle 4-65: Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit einer Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (SF-36) in Woche 24 aus RCT RHBZ mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population)	195
Tabelle 4-66: Ergebnisse für die Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung des SF-36 Scores im PCS ($\geq 2,5$) bzw. MCS ($\geq 3,0$) in RCT RHBZ mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population).....	197
Tabelle 4-67: Operationalisierung von krankheitsspezifische gesundheitsbezogene Lebensqualität (DLQI)	200
Tabelle 4-68: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkte zum DLQI in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	201
Tabelle 4-69: Ergebnisse für die Rücklaufquote des DLQI zu Baseline und in Woche 24 in RCT RHBZ (ITT Population)	202
Tabelle 4-70: Ergebnisse für die Veränderung des DLQI Scores für krankheitsspezifische gesundheitsbezogene Lebensqualität von Baseline bis Woche 24 in RCT RHBZ mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population)	203
Tabelle 4-71: Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit Erreichen nicht oder kaum beeinträchtigter krankheitsspezifischer gesundheitsbezogener Lebensqualität (DLQI) in Woche 24 aus RCT RHBZ mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population).....	207
Tabelle 4-72: Ergebnisse für die Zeit bis zum erstmaligen Erreichen nicht oder kaum beeinträchtigter krankheitsspezifischer gesundheitsbezogener Lebensqualität (DLQI) in RCT RHBZ mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population).....	209
Tabelle 4-73: Operationalisierung von krankheitsspezifischer gesundheitsbezogener Lebensqualität (NAPPA-QoL)	211
Tabelle 4-74: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt zum NAPPA-QoL in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	212

Tabelle 4-75: Ergebnisse für die Rücklaufquote des NAPPA-QoL aus RCT RHBZ mit dem zu bewertenden Arzneimittel zu Baseline und in Woche 24 (Nail Ps Population ^a).....	213
Tabelle 4-76: Ergebnisse für die Veränderung der krankheitsspezifischen gesundheitsbezogenen Lebensqualität, bezogen auf die psoriatische Nagelbeteiligung (NAPPA-QoL), von Baseline bis Woche 24 aus RCT RHBZ mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Nail Ps Population ^a).....	214
Tabelle 4-77: Ergebnisse für die Veränderung der krankheitsspezifischen gesundheitsbezogenen Lebensqualität, bezogen auf die psoriatische Nagelbeteiligung (NAPPA-QoL), von Baseline bis Woche 24 aus RCT RHBZ mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Nail Ps Population ^a) – Sensitivitätsanalyse (MMRM)	217
Tabelle 4-78: Operationalisierung unerwünschter Ereignisse und AESI /konsolidierter Begriffe.....	220
Tabelle 4-79: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkte zur Sicherheit in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	221
Tabelle 4-80: Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit unerwünschtem Ereignis bis Woche 24 in RCT RHBZ mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety Population)	222
Tabelle 4-81: Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit AESI/konsolidiertem Begriff (Häufigkeit ≥ 4 Patienten in jeglichem Behandlungsarm) bis Woche 24 in RCT RHBZ mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety Population).....	225
Tabelle 4-82: Inzidenzraten der für die Frühe Nutzenableitung herangezogenen UE, korrigiert um die unterschiedlichem Expositionszeiten	230
Tabelle 4-83: Zusammenfassung der Interaktionsterme der Subgruppenanalysen aus RCT RHBZ (Ixekizumab vs. Fumarsäureester).....	233
Tabelle 4-84: Zusammenfassung der Interaktionsterme der Subgruppenanalysen in RCT RHBZ (Ixekizumab vs. Methotrexat).....	236
Tabelle 4-85: Subgruppenergebnisse für den Anteil der Patienten mit einer PASI-Reduktion von $\geq 75\%$ in Woche 24 in RCT RHBZ mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population).....	240
Tabelle 4-86: Subgruppenergebnisse für den Anteil der Patienten mit einer PASI-Reduktion von 100% in Woche 24 in RCT RHBZ mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population).....	242
Tabelle 4-87: Subgruppenergebnisse für die Veränderung des prozentualen Anteils der betroffenen Körperoberfläche von Baseline bis Woche 24 in RCT RHBZ mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population)	244
Tabelle 4-88: Subgruppenergebnisse für die Veränderung der psoriatischen Nagelbeteiligung anhand des NAPPA-CLIN Scores von Baseline bis Woche 24 in RCT RHBZ mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Nail Ps Population ^a).....	247
Tabelle 4-89: Subgruppenergebnisse für NAPPA-PBI für Erreichen eines patientenrelevanten Therapienutzens bezogen auf die psoriatische Nagelbeteiligung in Woche 24 in RCT RHBZ mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Nail Ps Population ^a)	250
Tabelle 4-90: Subgruppenergebnisse für den Anteil der Patienten mit Erreichen eines patientenrelevanten minimalen Therapienutzens in Woche 24 in RCT RHBZ mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population)	252

Tabelle 4-91: Subgruppenergebnisse für die Veränderung der krankheitsspezifischen gesundheitsbezogenen Lebensqualität, bezogen auf die psoriatische Nagelbeteiligung (NAPPA-QoL), von Baseline bis Woche 24 in RCT RHBZ mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Nail Ps Population ^a).....	255
Tabelle 4-92: Subgruppenergebnisse für den Anteil der Patienten mit gastrointestinalen UE bis Woche 24 in RCT RHBZ mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety Population)	259
Tabelle 4-93: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	281
Tabelle 4-94: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	281
Tabelle 4-95: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	282
Tabelle 4-96: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	282
Tabelle 4-97: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	283
Tabelle 4-98: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	285
Tabelle 4-99: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	285
Tabelle 4-100: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	286
Tabelle 4-101: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....	287
Tabelle 4-102: Zusammenfassung Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene für die RHBZ Studie	290
Tabelle 4-103: Ableitung und Ausmaß des Zusatznutzens: Ixekizumab vs. Fumarsäureester	295
Tabelle 4-104: Ableitung und Ausmaß des Zusatznutzens: Ixekizumab vs. Methotrexat.....	305
Tabelle 4-105: Zusammenfassung der Effekte von Ixekizumab im Vergleich zu Fumarsäureestern in der RHBZ Studie, getrennt nach Effekten zugunsten und zuungunsten des zu bewertenden Arzneimittels Ixekizumab	314
Tabelle 4-106: Zusammenfassung der Effekte von Ixekizumab im Vergleich zu Methotrexat in der RHBZ Studie, getrennt nach Effekten zugunsten und zuungunsten des zu bewertenden Arzneimittels Ixekizumab	316
Tabelle 4-107: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	317
Tabelle 4-108 (Anhang): Studiendesign und -methodik für RHBZ Studie	364
Tabelle 4-109 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie I1F-EW-RHBZ(b)	381

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	91
Abbildung 4-2: Illustration des Designs der RHBZ Studie.....	101
Abbildung 4-3: Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zum erstmaligen Erreichen eines PASI 75, 90 und 100 in der RHBZ Studie.....	125
Abbildung 4-4: Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zum erstmaligen Erreichen einer Reduktion des Juckreizes um ≥ 4 Punkte in der RHBZ Studie.....	140
Abbildung 4-5: Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zum erstmaligen Erreichen einer Erscheinungsfreiheit von Gesicht und Hals in der RHBZ Studie	153
Abbildung 4-6: Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zum erstmaligen Erreichen einer Erscheinungsfreiheit im Genitalbereich in der RHBZ Studie	159
Abbildung 4-7: Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zum erstmaligen Erreichen eines patientenrelevanten minimalen Therapienutzens (PBI Gesamtscore ≥ 1) in der RHBZ Studie	181
Abbildung 4-8: Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung des SF-36 Scores im PCS ($\geq 2,5$) bzw. MCS ($\geq 3,0$) in der RHBZ Studie	198
Abbildung 4-9: Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zum erstmaligen Erreichen nicht oder kaum beeinträchtigter krankheitsspezifischer gesundheitsbezogener Lebensqualität (DLQI 0 oder 1) in der RHBZ Studie	210
Abbildung 4-10: CONSORT-Diagramm des Patientenflusses in der RHBZ Studie	378

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AESI	Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse (Adverse Event of Special Interest)
ALAT	Alanin-Aminotransferase
AM-Nutzen V	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ANCOVA	Kovarianzanalyse (Analysis of Covariance)
AP	Alkalische Phosphatase
ASAT	Aspartat-Aminotransferase
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
BCG	Bacillus Calmette-Guérin
BMI	Body Mass Index
BSA	Körperoberfläche (Body Surface Area)
CEC	Central Events Committee (der Cleveland Clinic)
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CRF	Case Report Form
CSP	Klinisches Studienprotokoll (Clinical Study Protocol)
CSR	Klinischer Studienbericht (Clinical Study Report)
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
DLQI	Dermatology Life Quality Index
EKG	Elektrokardiogramm
EMA	European Medicines Agency
EQ-5D	Lebensqualitäts-Fragebogen der EuroQol mit 5 Dimensionen
ETV	Vorzeitige Beendigung der Studie (Early Termination Visit)
EU	Europäische Union
EU-CTR	EU Clinical Trials Register
FAE	Fumarsäureester
FDA	Food and Drug Administration
FSH	Follikelstimulierendes Hormons
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HCV	Hepatitis C Virus

Abkürzung	Bedeutung
HLT	High Level Term
HR	Hazard Ratio
IBD	Chronisch entzündliche Darmerkrankungen (Inflammatory Bowel Disease)
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
iRR	Inverses relatives Risiko
ITT	Intention to Treat
IXE	Ixekizumab
KI	Konfidenzintervall
LOCF	Last Observation Carried Forward
LS	Kleinste Abstandsquadratur (Least Squares)
LTV	Letzte Behandlungsvisite (Last Treatment Visit)
MACE	Schwere kardiale Ereignisse (Major Adverse Cardiac Events)
mBOCF	Modified Baseline Observation Carried Forward
MCS	Mental Component Summary (des SF-36)
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MID	Minimal Important Difference
MMRM	Modell für Messwiederholungen und gemischten Effekten (Mixed Model for Repeated Measures)
MTX	Methotrexat
MW	Mittelwert
n.e.	Nicht evaluierbar
NAPPA	Nail Assessment in Psoriasis and Psoriatic Arthritis
NAPPA-CLIN	Nail Assessment in Psoriasis and Psoriatic Arthritis-Clinical Assessment of Severity
NAPPA-PBI	Nail Assessment in Psoriasis and Psoriatic Arthritis-Patient Benefit Index
NAPPA-QoL	Nail Assessment in Psoriasis and Psoriatic Arthritis-Quality of Life
NB	Schmalband (Narrow band)
NEC	Not Elsewhere Classified
NMSC	Nichtmelanomes Hautkarzinom (Non Melanoma Skin Cancer)
NRI	Non-Responder Imputation

Abkürzung	Bedeutung
NRS	Numeric Rating Scale
OR	Odds Ratio
PASI	Psoriasis Area and Severity Index
PBI	Patient Benefit Index
PBQ	Patient Benefit Questionnaire
PCS	Physical Component Summary (des SF-36)
PNQ	Patient Needs Questionnaire
PPASI	Palmoplantar Psoriasis Severity Index
Ps	Psoriasis
PSAB	Psoriasis Skin Appearance Bothersomeness
PSSI	Psoriasis Scalp Severity Index
PT	Bevorzugter Begriff (Preferred Term)
pU	Pharmazeutischer Unternehmer
PUVA	Psoralen und Ultraviolett A Licht
QIDS-SR	Quick Inventory of Depressive Symptomatology-Self Reports
RCT	Randomized Controlled Trial
RD	Risikodifferenz
RHBZ	Name der RCT; keine Bedeutung
RR	Relatives Risiko
SAP	Statistical Analysis Plan
SD	Standardabweichung
SE	Standardfehler
SF-36	36-Item Short Form Health -Survey
SGB	Sozialgesetzbuch
SMQ	Standardized MedDRA Query
SOC	System Organ Class
sPGA	Static Physician Global Assessment
STAQ	Systemic Therapy Adherence Questionnaire
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis

Abkürzung	Bedeutung
TEAE	Unter der Behandlung auftretendes unerwünschtes Ereignis (Treatment-Emergent Adverse Event)
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
UE	Unerwünschtes Ereignis
UV-B	Ultraviolett B Licht
VAS	Visuelle Analogskala
VerfO	Verfahrensordnung
WHO	World Health Organization
Wo	Woche
WPAI-PSO	Work Productivity Activity Impairment Questionnaire – Psoriasis
ZVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

- Zusammenfassung (Abschnitt 4.1)
- Angaben zur Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens (Abschnitt 4.2)
- Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen (Abschnitt 4.2)
- eine abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens, einschließlich der Angabe von Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Abschnitt 4.4)
- ergänzende Informationen zur Begründung der vorgelegten Unterlagen (Abschnitt 4.5)

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die Module 3, 4 und 5 zu verwenden.

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

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

Stellen Sie eine strukturierte Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 zur Verfügung.

Fragestellung

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

Für die Frühe Nutzenbewertung von Ixekizumab wurde die Zielpopulation der Indikation in zwei Teilanwendungsgebiete unterteilt:

- **Teilanwendungsgebiet A: Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische und/oder Phototherapie geeignet sind (vorliegendes Modul 4A).**
- Teilanwendungsgebiet B: Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die auf andere systemische Therapien einschließlich Ciclosporin, Methotrexat oder PUVA (Psoralen und Ultraviolett A Licht) nur unzureichend angesprochen haben, oder bei denen eine Kontraindikation oder Unverträglichkeit gegenüber solchen Therapien vorliegt (siehe Modul 4B).

Fragestellung

Ziel des vorliegenden Moduls 4A ist die Bewertung des Zusatznutzens von Ixekizumab (Intervention) zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische und/oder Phototherapie geeignet sind, im Vergleich zu Fumarsäureestern und Methotrexat (zweckmäßige Vergleichstherapien [ZVT]).

Datenquellen

Die bibliographische Literaturrecherche nach randomisierten klinischen Studien (RCT) mit dem zu bewertenden Arzneimittel wurde in folgenden Datenbanken durchgeführt:

- MEDLINE[®]
- EMBASE[®] und EMBASE[®] Alert
- Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)

Für jede Datenbank wurde auf Basis der datenbankspezifischen Syntax ein separater, auf die jeweilige Datenbank und Suchoberfläche zugeschnittener Suchalgorithmus entwickelt. Dieser basierte für die Datenbanken MEDLINE[®], EMBASE[®] und EMBASE[®] Alert auf zwei Blöcken (Intervention und Studientyp). Für die Datenbank CENTRAL wurde die Suche nur basierend auf der Intervention durchgeführt.

Die Datenbanken MEDLINE[®], EMBASE[®] und EMBASE[®] Alert wurden über die Suchoberfläche von ProQuest[®] Dialog[®] abgefragt, die Datenbank CENTRAL über die Suchoberfläche der Cochrane Library des Wiley Verlages.

In einer systematischen Suche wurden die Studienregister clinicaltrials.gov, International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP), EU Clinical Trials Register (EU-CTR) sowie PharmNet.Bund (Datenbank „Klinische Prüfungen“) durchsucht. Die Suchstrategie richtete sich nach der Syntax und den Optionen der jeweiligen Suchoberfläche. Es erfolgte keine zeitliche Einschränkung der Suche.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Für die Auswahl der relevanten Studien wurden folgende Ein-/Ausschlusskriterien festgelegt.

Patientenpopulation (Indikation)

Im vorliegenden Modul 4A wird das Teilanwendungsgebiet A der erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Psoriasis betrachtet, die für eine systemische und/oder Phototherapie geeignet sind.

Das Teilanwendungsgebiet A beinhaltet damit Patienten, die zuvor keine systemische Therapie (außer Phototherapie) erhalten haben.

Die Zielpopulation der Indikation umfasst vollständig die Patienten des Teilanwendungsgebietes A.

Intervention

Zu bewerten ist die Behandlung mit Ixekizumab gemäß Fachinformation.

Vergleichstherapie

Im Rahmen des Beratungsgesprächs gemäß §8 Abs. 1 AM Nutzen V am 07. Mai 2015 und basierend auf der Information über eine Änderung der ZVT vom 17. Mai 2016 benannte der G-BA folgende Behandlungsmöglichkeiten als ZVT für das Teilanwendungsgebiet A:

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

Für das Teilanwendungsgebiet A wurden vom pU folgende ZVT gewählt: Fumarsäureester (FAE) und Methotrexat (MTX).

Fumarsäureester und Methotrexat sind entsprechend den Vorgaben der jeweiligen Fachinformationen zu verabreichen.

Zielgrößen/Endpunkte

Gemäß §3 Absatz 1 des 5. Kapitels der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA, besteht der Nutzen eines Arzneimittels in seinem patientenrelevanten therapeutischen Effekt, vor allem in der Verbesserung des Gesundheitszustands, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verlängerung des Überlebens, Verringerung von Nebenwirkungen oder Verbesserung der Lebensqualität.

Für die vorliegende Nutzenbewertung wurden nur Studien berücksichtigt, welche Ergebnisse bzgl. mindestens eines patientenrelevanten Endpunkts zu den Zielgrößen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogener Lebensqualität sowie zur Sicherheit berichten.

Studientyp (Design)

Unter der Voraussetzung einer methodisch adäquaten Planung und einer qualitativ adäquaten Durchführung liefern randomisierte kontrollierte Studien (RCT) bei der Bewertung medikamentöser und nichtmedikamentöser Interventionen Ergebnisse mit der höchsten Ergebnissicherheit.

Das vorliegende Teilanwendungsgebiet A birgt per se keine Hinderungsgründe, welche gegen die Durchführung einer RCT sprechen. Somit wurden für die Bewertung des Zusatznutzens von Ixekizumab keine Studien geringerer Evidenzstufe herangezogen.

Studiendauer

Die Studiendauer wurde zunächst nicht als einschränkendes Kriterium bei der Studienauswahl herangezogen. Im weiteren Selektionsprozess wurde dem chronischen Charakter der Erkrankung insofern Rechnung getragen, indem nur Studien mit einer Gesamtbehandlungsdauer von mindestens 24 Wochen berücksichtigt wurden.

Methoden zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise und zur Synthese von Ergebnissen

Das Verzerrungspotenzial der für die vorliegende Frühe Nutzenbewertung herangezogenen RHBZ Studie wurde sowohl auf Studienebene als auch auf Endpunktebene systematisch untersucht. Die in Anhang 4-F dargelegten Fragestellungen und Kriterien bildeten die Basis der Bewertung des Verzerrungspotenzials.

Im vorliegenden Modul 4A wird die RHBZ Studie auf Basis der Angaben des Studienberichts für die Woche 24-Analyse, des statistischen Analyseplans (SAP) und des Studienprotokolls beschrieben.

Es wurden Endpunkte zu den Zielgrößen Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Sicherheit betrachtet. Zur weiteren Charakterisierung der untersuchten Patientenpopulation wurden Subgruppenanalysen hinsichtlich demografischer und krankheitsspezifischer Parameter vorgenommen. Lag mindestens ein Beleg für unterschiedliche Effekte in den Subgruppen vor, wurden neben dem Gesamteffekt auch die einzelnen Subgruppenergebnisse dargestellt.

Binäre Wirksamkeitsvariablen wurden mit dem exakten Test nach Fisher zu Woche 24 analysiert. Aus der Vier-Felder-Tafel wurde das relative Risiko (RR), die Odds Ratio (OR) und die Risikodifferenz (RD) berechnet. Asymptotische Konfidenzintervalle (KI) nach Wald wurden für das RR, die OR und die RD bestimmt. Im Fall von Subgruppenanalysen wurde ein logistisches Regressionsmodell mit Termen für Behandlung sowie die jeweilige Subgruppe und deren Interaktion mit Behandlung verwendet.

Patienten ohne Werte wurden in den Analysen als Nicht-Ansprecher imputiert (non-responder imputation; NRI). Unterstützend zu den NRI-basierten Responderanalysen wurden Kaplan-Meier-Analysen durchgeführt, die Patienten nach Behandlungsabbruch als zensiert berücksichtigt.

Kontinuierliche Wirksamkeitsvariablen wurden primär mittels Kovarianzanalyse (ANCOVA) analysiert. Die ANCOVA Modelle hatten Terme für Baseline Beobachtung und Behandlung. Aus den ANCOVA Modellen wurden dann Least-Squares Means (LS Mean), LS Mean Differenzen sowie Hedges' g mit den zugehörigen 95% KI berechnet. Im Fall von Subgruppenanalysen wurde das jeweilige ANCOVA Modell mit weiteren Faktoren für die jeweilige Subgruppe und deren Interaktion mit Behandlung erweitert. Patienten ohne Beobachtung aufgrund eines UE-bedingten Therapieabbruchs wurden mit ihrer Baseline Beobachtung imputiert. Brachen die Patienten aus einem anderen Grund die Behandlung ab, wurde der letzte nicht fehlende Post-Baseline Wert für die Bewertung des entsprechenden Endpunkts fortgeschrieben (modified baseline observation carried forward [mBOCF] imputation).

Als unterstützende Analyse für kontinuierliche Wirksamkeitsvariablen wurde ein Modell mit gemischten (festen und zufälligen) Effekten (mixed model for repeated measures; MMRM) in der ITT Population verwendet. Dieses Modell enthielt Faktoren für die Baseline Beobachtung, Behandlung und Visite sowie deren Interaktion mit Behandlung. Für die Kovarianzmatrix wurde keine Struktur vorgegeben (unstructured covariance structure). Die MMRM Modelle wurden dann verwendet, um die LS Mean, LS Mean Differenzen sowie Hedges' g mit den zugehörigen 95% KI zu berechnen.

Sicherheitsvariablen wurden wie binäre Wirksamkeitsendpunkte ausgewertet.

Folgende Endpunkte wurden für die Zusatznutzenableitung herangezogen:

Tabelle 4-1: Für die Zusatznutzenableitung herangezogene Endpunkte (normale Schrift) und unterstützende Endpunkte (kursive Schrift)

Studie Messinstrument/Outcome Endpunkt	Mortalität	Morbidität	Gesundheits- bezogene Lebens- qualität	Sicherheit
RHBZ	ja	ja	ja	ja
Gesamtmortalität	•			
Psoriasis Area and Severity Index (PASI)				
<i>Veränderung des PASI Scores von Baseline bis Woche 24</i>		•		
Anteil der Patienten mit einer PASI Reduktion in Woche 24 getrennt nach PASI 75, PASI 90 und PASI 100		•		
<i>Zeit bis zum erstmaligen Erreichen eines PASI 75, PASI 90 und PASI 100</i>		•		
Betroffene Körperoberfläche (BSA)				
Veränderung des prozentualen Anteils der betroffenen Körperoberfläche (BSA) von Baseline bis Woche 24		•		
Juckreiz NRS				
<i>Veränderung des NRS Scores für Juckreiz von Baseline bis Woche 24</i>		•		
Anteil der Patienten mit einer Reduktion des NRS Scores für Juckreiz um ≥ 4 Punkte in Woche 24		•		
<i>Zeit bis zum erstmaligen Erreichen einer Reduktion des Juckreizes um ≥ 4 Punkte</i>		•		
Hautschmerzen VAS				
Veränderung des VAS Scores für Hautschmerzen von Baseline bis Woche 24		•		
Gesichts- und Hals-Beteiligung				
Anteil der Patienten mit Erreichen einer Erscheinungsfreiheit von Gesicht und Hals in Woche 24		•		
<i>Zeit bis zum erstmaligen Erreichen einer Erscheinungsfreiheit von Gesicht und Hals</i>		•		

	Mortalität	Morbidität	Gesundheits- bezogene Lebens- qualität	Sicherheit
Studie				
Messinstrument/Outcome				
Endpunkt				
Beteiligung des Genitalbereichs				
Anteil der Patienten mit Erreichen einer Erscheinungsfreiheit im Genitalbereich in Woche 24		•		
<i>Zeit bis zum erstmaligen Erreichen einer Erscheinungsfreiheit im Genitalbereich</i>		•		
Nail Assessment in Psoriasis and Psoriatic Arthritis (NAPPA)				
Veränderung des NAPPA-CLIN Scores für psoriatische Nagelbeteiligung von Baseline bis Woche 24		•		
NAPPA-PBI Score für das Erreichen eines patientenrelevanten Therapienutzens bezogen auf die psoriatische Nagelbeteiligung in Woche 24		•		
Patient Benefit Index (PBI)				
<i>PBI Score für das Erreichen eines patientenrelevanten Therapienutzens in Woche 24</i>		•		
Anteil der Patienten mit Erreichen eines patientenrelevanten minimalen Therapienutzens (PBI Gesamtscore ≥ 1) in Woche 24		•		
<i>Zeit bis zum erstmaligen Erreichen eines patientenrelevanten minimalen Therapienutzens (PBI Gesamtscore ≥ 1)</i>		•		
EQ-5D				
Veränderung des EQ-5D VAS Scores für den Gesundheitszustand von Baseline bis Woche 24		•		
SF-36				
<i>Veränderung der SF-36 Scores für gesundheitsbezogene Lebensqualität von Baseline bis Woche 24</i>			•	
Anteil der Patienten mit Verbesserung des SF-36 Scores im PCS ($\geq 2,5$) bzw. MCS ($\geq 3,0$) für gesundheitsbezogene Lebensqualität in Woche 24			•	
<i>Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung des SF 36 Scores im PCS ($\geq 2,5$) bzw. MCS ($\geq 3,0$) für gesundheitsbezogene Lebensqualität</i>			•	

	Mortalität	Morbidität	Gesundheits- bezogene Lebens- qualität	Sicherheit
Studie				
Messinstrument/Outcome				
Endpunkt				
Dermatology Life Quality Index (DLQI)				
Anteil der Patienten mit Erreichen nicht oder kaum beeinträchtigter krankheitsspezifischer gesundheitsbezogener Lebensqualität (DLQI 0 oder 1) in Woche 24			•	
<i>Zeit bis zum erstmaligen Erreichen nicht oder kaum beeinträchtigter krankheitsspezifischer gesundheitsbezogener Lebensqualität (DLQI 0 oder 1)</i>			•	
Nail Assessment in Psoriasis and Psoriatic Arthritis – Quality of Life (NAPPA-QoL)				
Veränderung des NAPPA-QoL Global Scores für krankheitsspezifische gesundheitsbezogene Lebensqualität bezogen auf die psoriatische Nagelbeteiligung von Baseline bis Woche 24			•	
Unerwünschte Ereignisse				
Anteil der Patienten mit unerwünschten Ereignissen bis Woche 24, getrennt nach UE, SUE sowie Abbruch der Behandlung wegen UE				•
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse / konsolidierte Begriffe				
Anteil der Patienten mit AESI / konsolidierten Begriffen (Häufigkeit ≥ 4 Patienten in jeglichem Behandlungsarm) bis Woche 24.				•
<p>AESI: Adverse Event of Special Interest; BSA: Body Surface Area; DLQI: Dermatology Life Quality Index; EQ-5D: European Quality of Life – 5 Dimensions; MCS: Mental Component Summary; NAPPA-CLIN: Nail Assessment in Psoriasis and Psoriatic Arthritis – Clinical Severity; NAPPA-PBI: Nail Assessment in Psoriasis and Psoriatic Arthritis – Patient Benefit Index; NAPPA-QoL: Nail Assessment in Psoriasis and Psoriatic Arthritis – Quality of Life; NRS: Numeric Rating Scale; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; PBI: Patient Benefit Index; PCS: Physical Component Summary; SF-36: 36-Item Short Form Health Survey; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala.</p> <p>Endpunkte in kursiver Schriftart wurden unterstützend zu den Endpunkten, die zur Zusatznutzenableitung herangezogen wurden, dargestellt.</p>				

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Die vorliegende Nutzenbewertung für Patienten des Teilanwendungsgebiets A basiert auf den 24 Wochen Daten der Phase 3b RHBZ Studie.

Beim Design der RHBZ Studie wurden die Anforderungen des G-BA für die Frühe Nutzenbewertung berücksichtigt, insbesondere die Auswahl der ZVT sowie der geeigneten und anerkannten patientenrelevanten Endpunkte.

Ein finaler Studienbericht liegt zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung nicht vor, da die Studie noch nicht abgeschlossen ist. Allerdings umfasst der Studienbericht mit den Woche-24-Daten schon den gesamten Zeitraum für den randomisierten Vergleich und damit alle für den G-BA wesentlichen Daten.

Die RHBZ Studie ist eine nationale, multizentrische, randomisierte, 3-armige, aktiv-kontrollierte, offene, parallele Phase 3b Studie mit verblindeter Erhebung der klinischen Endpunkte zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Ixekizumab im Vergleich zu Fumarsäureestern und Methotrexat bei erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie geeignet sind und bislang keine systemische Therapie (außer Phototherapie) erhalten haben.

Die RHBZ Studie wird an 28 Zentren in Deutschland durchgeführt.

Als methodisch hochwertige RCT gehört die RHBZ Studie zur Evidenzstufe Ib. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde als niedrig eingestuft.

Auf Endpunktebene wurde das Verzerrungspotenzial für klinische Endpunkte aufgrund der verblindeten Endpunkterheber als niedrig eingestuft. Für patientenberichtete Outcomes mittels Patientenfragebögen sowie für die Sicherheitsbewertung durch die unverblindeten Prüfarzte wurden die Verzerrungspotenziale der jeweiligen Endpunkte als jeweils hoch eingestuft.

Eine Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist gegeben.

Da nur eine Studie im Teilanwendungsgebiet A vorlag, die sämtliche Ein- und Ausschlusskriterien der Studiensuche erfüllte, war die Durchführung einer Metaanalyse nicht möglich.

RHBZ Studie

Gemäß Einschlusskriterien umfasste die Studienpopulation erwachsene Patienten (≥ 18 Jahre) mit einer seit mindestens sechs Monaten vor Baseline (Woche 0; Visite 2) bestehenden mittelschweren bis schweren chronischen Plaque-Psoriasis. Die Patienten mussten für eine systemische Therapie geeignet sein und durften bislang keine systemische Therapie (außer Phototherapie) erhalten haben.

Die Patienten wurden den drei Behandlungsarmen (IXE-Arm, FAE-Arm oder MTX-Arm) randomisiert im Verhältnis 1:1:1 zugeordnet (54 Patienten im IXE-Arm, 54 Patienten im FAE-Arm sowie 54 Patienten im MTX-Arm).

Die Behandlungsregime für Ixekizumab, Fumarsäureester und Methotrexat beruhten auf den Vorgaben der jeweiligen Fachinformationen.

Im IXE-Arm erfolgte die Gabe von Ixekizumab gemäß Fachinformation als subkutane Injektion initial in einer Dosierung von 2 x 80 mg (zwei Injektionen) in Woche 0, gefolgt von 80 mg (jeweils eine Injektion) alle zwei Wochen in Woche 2, 4, 6, 8, 10 und 12, und im Anschluß 80 mg (jeweils eine Injektion) alle vier Wochen in Woche 16 und 20.

Im FAE-Arm wurde Fumaderm® initial/Fumaderm® entsprechend den Vorgaben der Fachinformation patienten-individuell oral verabreicht. Die Gabe von Fumaderm® initial (105 mg Fumarsäureester/Tablette) erfolgte in der ersten Woche mit je 1 Tablette täglich, in der zweiten Woche mit je 2 Tabletten täglich, sowie ab der dritten Woche mit je 3 Tabletten täglich. Nach dem Aufbrauchen der Packung Fumaderm® initial wurde die Behandlung unmittelbar mit Fumaderm® fortgesetzt. Auch die Dosis von Fumaderm® (215 mg Fumarsäureester/Tablette) wurde ab Woche 3 über sechs Wochen patientenindividuell mit einer wöchentlichen Dosissteigerung um je eine Tablette/Tag, von 1 x 1 Tablette/Tag auf maximal 3 x 2 Tabletten/Tag optimiert. Die Dosierung von Fumaderm wurde bei guter Verträglichkeit solange erhöht, bis ein adäquates klinisches Ansprechen, jedoch mindestens ein PASI 75-Ansprechen erreicht wurde. Die maximale Dosierung von 3 x 2 Tabletten/Tag musste dabei nicht ausgeschöpft werden. Bei Auftreten von UE konnte die Dosierung jederzeit verringert werden. Nach Erreichen eines relevanten klinischen Ansprechens lag die Entscheidung über eine optimale Dosis im Ermessen des Prüfarztes.

Im MTX-Arm erfolgte die Gabe von Methotrexat (oral) nach Vorgaben der Fachinformation in Abstimmung mit der deutschen S3-Leitlinie und der europäischen Leitlinie mit einer initialen Dosierung von 7,5 mg/Woche, die schrittweise um 5–7,5 mg/Woche erhöht wurde, bis eine Dosis von 15 mg/Woche erreicht wurde. Falls ein PASI 50-Ansprechen nicht bis Woche 8 erreicht werden konnte, wurde die Dosis auf 20 mg/Woche erhöht. Konnte ein PASI 75-Ansprechen nicht bis Woche 16 erreicht werden, erfolgte eine Erhöhung der Dosis auf 25 mg/Woche. Die individuelle maximale Wochendosis konnte je nach Ansprechen und Verträglichkeit nach Ermessen des Prüfarztes bis zu 30 mg/Woche betragen. Bei Auftreten eines UE konnte die Dosierung jederzeit reduziert werden. Zusätzlich wurde die orale Gabe von Folsäure (5 mg/Woche, 24 Stunden nach der Gabe von MTX) zur Verminderung von Nebenwirkungen nach der Methotrexat-Gabe empfohlen.

RHBZ Studienpopulation

Das mittlere (SD) Alter der Patienten im IXE-Arm betrug 44,3 (13,84) Jahre, im FAE-Arm 43,1 (14,16) Jahre und im MTX-Arm 38,7 (12,90) Jahre. Über alle drei Behandlungsarme waren mehr als zwei Drittel der Patienten männlich. Die überwiegende Mehrheit der Patienten waren Kaukasier (79,6% im IXE-Arm, 81,5% im FAE-Arm und 77,8% im MTX-Arm).

Die mittlere (SD) Dauer der Psoriasis-Erkrankung seit der ersten Diagnose betrug 13,9 (13,40) Jahre im IXE-Arm, 14,0 (14,01) Jahre im FAE-Arm und 12,9 (10,35) Jahre im MTX-Arm. Im IXE-Arm betrug der mittlere (SD) PASI Score 18,8 (8,25), im FAE-Arm 19,8 (8,96) und im MTX-Arm 17,8 (7,05).

Die demografischen und krankheitsbezogenen Patientencharakteristika waren zwischen den beiden Behandlungsarmen ausgeglichen; sie waren grundsätzlich auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

Ergebnisse und Zusatznutzenableitung - Ixekizumab vs. Fumarsäureester

Die Nutzenbewertung erfolgte anhand patientenrelevanter Endpunkte zu den Zielgrößen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogener Lebensqualität sowie zur Sicherheit zum Zeitpunkt der Woche 24-Analyse.

Mortalität (Ixekizumab vs. Fumarsäureester)

Bis zur Dossiereinreichung verstarb kein Studienpatient.

Fazit für die Gesamtmortalität:

Für die Gesamtmortalität ist **kein Zusatznutzen oder Schaden** ableitbar.

Morbidität

Endpunkte ermittelt anhand des PASI (Ixekizumab vs. Fumarsäureester)

Der Psoriasis Area and Severity Index (PASI) ist ein Index zur Quantifizierung der Ausdehnung und des Schweregrades der Psoriasis; die Änderung des PASI über die Zeit dient auch der Bestimmung des Behandlungserfolges.

Zu Baseline war der mittlere (SD) PASI Score in beiden Behandlungsarmen vergleichbar (IXE-Arm: 18,79 [8,25], FAE-Arm: 19,77 [8,96]).

Unter Ixekizumab nahm der mittlere PASI Score von Baseline bis Woche 24 statistisch signifikant stärker ab als unter Fumarsäureestern (Differenz $\Delta = -11,75$; 95% KI [-14,31; -9,19]; $p < 0,001$).

Der Anteil der Patienten mit Erreichen eines PASI 75 in Woche 24, also eines um $\geq 75\%$ reduzierten PASI Scores im Vergleich zu Baseline, welcher den derzeit gültigen Standard für eine erfolgreiche Behandlung darstellt, war im IXE-Arm statistisch signifikant höher als im FAE-Arm (90,74% vs. 22,22%; RR = 4,08; 95% KI [2,46; 6,77]; $p < 0,001$).

Deutlich größere Behandlungsarm-Unterschiede zeigten sich zugunsten von Ixekizumab für den PASI 90 (d.h. nahezu vollständige Erscheinungsfreiheit von psoriatischen Plaques: 79,63% vs. 9,26%; RR = 8,60; 95% KI [3,69; 20,04]; $p < 0,001$) und den PASI 100 (d.h. vollständige Erscheinungsfreiheit von psoriatischen Plaques entsprechend einer Remission gemäß G-BA: 40,74% vs. 3,70%; RR = 11,00; 95% KI [2,72; 44,50]; $p < 0,001$).

Die Ergebnisse der Responder-Analysen wurden durch Kaplan-Meier-Analysen für die Zeit bis zum erstmaligen Erreichen einer PASI-Reduktion unterstützt.

Fazit für die PASI-Reduktion in Woche 24:

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

Endpunkt ermittelt anhand der betroffenen Körperoberfläche (BSA) (Ixekizumab vs. Fumarsäureester)

Die Body Surface Area (BSA) gibt den Prozentsatz der von Psoriasis betroffenen Körperoberfläche an.

Zu Baseline war der mittlere (SD) prozentuale Anteil der betroffenen Körperoberfläche im IXE- und FAE-Arm vergleichbar (25,11% [16,19%] vs. 23,81% [16,34%]).

Von Baseline bis Woche 24 nahm der mittlere prozentuale Anteil der betroffenen Körperoberfläche unter Ixekizumab statistisch signifikant stärker ab als unter Fumarsäureestern (Differenz $\Delta = -15,38\%$; 95% KI [-19,08%; -11,68%]; $p < 0,001$). Gemäß Hedges' g liegt ein relevanter Unterschied zugunsten von Ixekizumab vor.

Die Ergebnisse aus der Kovarianzanalyse wurden durch eine MMRM Analyse unterstützt.

Fazit für die Veränderung des prozentualen Anteils der betroffenen Körperoberfläche (BSA) von Baseline bis Woche 24

Für die Reduktion des prozentualen Anteils der betroffenen Körperoberfläche (BSA) wird ein **Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** gegenüber Fumarsäureestern beansprucht, da es sich hierbei um eine gegenüber der ZVT größere, klinisch relevante Abschwächung der Ausdehnung der Psoriasis handelt.

Endpunkte ermittelt anhand der Juckreiz NRS (Ixekizumab vs. Fumarsäureester)

Die Juckreiz NRS ist ein validiertes und sensitives Messinstrument zur Selbstbeurteilung des Juckreizes.

Zu Baseline war der mittlere (SD) NRS Score für Juckreiz im IXE- und FAE-Arm vergleichbar (6,57 [2,37] vs. 6,74 [2,35]).

Von Baseline bis Woche 24 zeigte sich in der ITT Population eine statistisch signifikant größere Reduktion des mittleren NRS Score für Juckreiz im IXE-Arm als im FAE-Arm (Differenz $\Delta = -3,75$; 95% KI [-4,67; -2,83]; $p < 0,001$).

In der Itch NRS Population, die Patienten mit einem Juckreiz NRS Score ≥ 4 zu Baseline einschließt, war der Anteil der Patienten, die in Woche 24 gegenüber Baseline eine Reduktion des NRS Scores um ≥ 4 Punkte erreichten, im IXE-Arm statistisch signifikant größer als im FAE-Arm (78,26% vs. 27,66%; RR = 2,83; 95% KI [1,74; 4,60]; $p < 0,001$).

Dieses Ergebnis wurde durch eine Kaplan-Meier-Analyse für die Zeit bis zum erstmaligen Erreichen einer Reduktion des NRS Scores für Juckreiz um ≥ 4 Punkte unterstützt.

Fazit für die Reduktion des NRS Scores für Juckreiz um ≥ 4 Punkte in Woche 24

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

Endpunkt ermittelt anhand der Hautschmerzen VAS (Ixekizumab vs. Fumarsäureester)

Die Hautschmerzen VAS (Skin Pain VAS) ist ein Instrument zur Messung des wahrgenommen Schmerzes auf einer Skala von 0 mm (= keine Empfindung bezüglich der Schmerzen der Haut) bis 100 mm (= stärkste vorstellbare Empfindung bezüglich der Schmerzen der Haut).

Zu Baseline war der mittlere (SD) Hautschmerzen VAS Score in beiden Behandlungsarmen vergleichbar (IXE-Arm: 41,07 [27,22], FAE-Arm: 43,07 [30,78]).

Von Baseline bis Woche 24 nahm der mittlere VAS Score für Hautschmerzen unter Ixekizumab statistisch signifikant stärker ab als unter Fumarsäureester (Differenz $\Delta = -26,62$; 95% KI [-34,69; -18,55]; $p < 0,001$). Gemäß Hedges' g liegt ein relevanter Unterschied zugunsten von Ixekizumab vor.

Die Ergebnisse der Kovarianzanalyse wurden durch eine MMRM Analyse unterstützt.

Fazit für Veränderung des VAS Scores für Hautschmerzen von Baseline bis Woche 24

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

Endpunkt zur Gesichts- und Halsbeteiligung (Ixekizumab vs. Fumarsäureester)

Das Vorliegen einer Psoriasis im Bereich des Gesichts und/oder des Halses wurde im Rahmen der Erhebung der betroffenen Körperoberfläche (BSA) durch einen verblindeten Endpunkterheber mittels binärer Frage ermittelt.

In der Face/Neck Ps Population, die Patienten mit bestehender Psoriasis im Gesicht und/oder am Hals zu Baseline umfasst, erreichte in Woche 24 unter Ixekizumab ein größerer Anteil der Patienten eine Erscheinungsfreiheit von Gesicht und Hals als unter Fumarsäureestern (81,82% vs. 26,47%; RR = 3,09; 95% KI [1,73; 5,54]), wobei der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen statistisch signifikant war ($p < 0,001$).

Dieses Ergebnis wurde durch eine Kaplan-Meier-Analyse für die Zeit bis zum erstmaligen Erreichen einer Erscheinungsfreiheit von Gesicht und Hals unterstützt.

Fazit für Erreichen einer Erscheinungsfreiheit von Gesicht und Hals in Woche 24

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

Endpunkt zur Beteiligung des Genitalbereichs (Ixekizumab vs. Fumarsäureester)

Das Vorliegen einer Psoriasis im Genitalbereich wurde im Rahmen der Erhebung der betroffenen Körperoberfläche (BSA) durch einen verblindeten Endpunkterheber mittels binärer Frage ermittelt.

In der Genital Ps Population, die Patienten mit bestehender Psoriasis im Genitalbereich zu Baseline umfasst, erreichte in Woche 24 unter Ixekizumab ein statistisch signifikant größerer Anteil der Patienten eine Erscheinungsfreiheit im Genitalbereich als unter Fumarsäureestern (85,00% vs. 29,17%; RR = 2,91; 95% KI [1,52; 5,58]; $p < 0,001$).

Dieses Ergebnis wurde durch eine Kaplan-Meier-Analyse für die Zeit bis zum erstmaligen Erreichen einer Erscheinungsfreiheit im Genitalbereich unterstützt.

Fazit für Erreichen einer Erscheinungsfreiheit im Genitalbereich in Woche 24

Für das Erreichen einer Erscheinungsfreiheit im Genitalbereich wird ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** gegenüber Fumarsäureestern beansprucht, da es sich hierbei um ein gegenüber der ZVT größeres Ausmaß der Erscheinungsfreiheit in solchen Körperregionen handelt, die als schwer therapierbar gelten und oftmals mit einer Stigmatisierung der Patienten verbunden sind.

Endpunkte zur psoriatischen Nagelbeteiligung ermittelt anhand des NAPPA (Ixekizumab vs. Fumarsäureester)

Der NAPPA-CLIN ist ein validiertes Messinstrument zur Ermittlung des klinischen Scores des Nagelbefalls.

In der Nail Ps Population war der mittlere (SD) NAPPA-CLIN Score zu Baseline in beiden Behandlungsarmen vergleichbar (IXE-Arm: 10,17 [5,94], FAE-Arm: 13,89 [9,37]).

Von Baseline bis Woche 24 zeigte sich im IXE-Arm eine statistisch signifikant größere Abnahme des mittleren NAPPA-CLIN Scores als im FAE-Arm (Differenz $\Delta = -6,43$; 95% KI [-8,80; -4,07]; $p < 0,001$ Gemäß Hedges' g liegt ein relevanter Unterschied zugunsten von Ixekizumab vor.

Die Ergebnisse aus der Kovarianzanalyse wurden durch eine MMRM Analyse unterstützt.

Der NAPPA-PBI ist ein vom Patienten auszufüllender zweiteiliger Fragebogen zur Erhebung des patientenrelevanten Nutzens der Behandlung in Bezug auf die psoriatische Nagelbeteiligung.

In der Nail Ps Population war in Woche 24 der mittlere (SE) NAPPA-PBI Score im IXE-Arm statistisch signifikant höher als im FAE-Arm (3,02 [0,33] vs. 1,03 [0,46], $p = 0,002$): die Behandlungsarm-Differenz betrug 1,99 (95% KI [0,83; 3,15]). Die Schätzung des Hedges' g ergab 1,57 (95% KI [0,58; 2,56]). Da die Spanne des 95% KI den Bereich zwischen -0,2 bis 0,2 nicht überdeckt, liegt ein relevanter Unterschied zugunsten von Ixekizumab vor.

Die Ergebnisse aus der Kovarianzanalyse wurden durch eine MMRM Analyse unterstützt.

Fazit für die Endpunkte zur psoriatischen Nagelbeteiligung (NAPPA-CLIN und –PBI)

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

Endpunkt zum patientenrelevanten Therapienutzen ermittelt anhand des PBI (Ixekizumab vs. Fumarsäureester)

Der PBI ist ein validierter, durch den Patienten selbst auszufüllender, zweiteiliger Fragebogen zum patientenrelevanten Therapienutzen.

In Woche 24 waren für jede der Domänen des PBI einschließlich des PBI Gesamtscores die Mittelwerte im IXE-Arm statistisch signifikant höher als im FAE-Arm. Der Unterschied für den PBI Gesamtscore zwischen den Behandlungsarmen betrug 1,09 (95% KI [0,42; 1,75]; $p = 0,002$).

In Woche 24 war der Anteil der Patienten mit Erreichen des patientenrelevanten minimalen Therapienutzens (PBI Gesamtscore ≥ 1) im IXE-Arm statistisch signifikant größer als im FAE-Arm (55,56% vs. 25,93%; RR = 2,14; 95% KI [1,29; 3,57]; $p = 0,003$).

Dieses Ergebnis wurde durch eine Kaplan-Meier-Analyse für die Zeit bis zum erstmaligen Erreichen eines PBI Gesamtscores ≥ 1 unterstützt.

Fazit für das Erreichen des patientenrelevanten minimalen Therapienutzens (PBI Gesamtscore ≥ 1) in Woche 24

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

Endpunkt zum Gesundheitszustand ermittelt anhand der EQ-5D VAS (Ixezumab vs. Fumarsäureester)

Der EQ-5D ist ein etablierter, validierter, generischer, vom Patienten selbst auszufüllender Fragebogen zur Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.

Zu Baseline war der mittlere (SD) EQ-5D VAS Score im IXE- und FAE-Arm vergleichbar (64,74 [20,21] vs. 64,69 [26,06]).

Von Baseline bis Woche 24 wurde eine statistisch signifikant größere Zunahme des mittleren EQ-5D VAS Scores unter Ixezumab im Vergleich zu Fumarsäureestern beobachtet (Differenz $\Delta = 10,82$; 95% KI [4,07; 17,58]); $p = 0,002$). Gemäß Hedges' g liegt ein relevanter Unterschied zugunsten von Ixezumab vor.

Fazit für Veränderung des EQ-5D VAS Scores für den Gesundheitszustand von Baseline bis Woche 24

Für die Verbesserung des Gesundheitszustands wird ein **Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** gegenüber Fumarsäureestern beansprucht.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde mit einem generischen Fragebogen (SF-36) und zwei krankheitsspezifischen Fragebögen (DLQI, NAPPA-QoL) erhoben. Das Fazit zur Zusatznutzenableitung wird gemeinsam über die drei Messungen gezogen.

Endpunkt zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität ermittelt anhand des SF-36 (Ixezumab vs. Fumarsäureester)

Der SF-36 ist ein validierter, generischer Patientenfragebogen mit acht Domänen, die in zwei übergeordneten Summenscores, der körperlichen Gesundheit (PCS) und der psychischen Gesundheit (MCS), zusammengefasst werden.

Zu Baseline betrug der mittlere (SD) PCS Score 47,13 (8,48) im IXE-Arm und 48,37 (8,54) im FAE-Arm und war damit zwischen den Behandlungsarmen vergleichbar. Auch der mittlere (SD) MCS Score war zwischen dem IXE-Arm und FAE-Arm ähnlich (44,72 [10,49] vs. 45,94 [12,48]).

Von Baseline bis Woche 24 war der Anstieg des mittleren Scores für fünf der acht Domänen des SF-36 unter Ixezumab statistisch signifikant höher als unter Fumarsäureester. Dies spiegelte sich auch in den statistisch signifikanten Behandlungsarm-Unterschieden in den PCS und MCS Summenscores zugunsten von Ixezumab wider: Für den PCS betrug die Differenz $\Delta = 3,88$; 95% KI [0,80; 6,96]; $p = 0,014$ und für den MCS betrug die Differenz $\Delta = 3,74$; 95% KI [0,67; 6,80]; $p = 0,017$.

In Woche 24 zeigte im IXE-Arm ein statistisch signifikant größerer Anteil der Patienten eine Verbesserung in den Summenscores PCS ($\geq 2,5$) und MCS ($\geq 3,0$) als im FAE-Arm (PCS $\geq 2,5$): 51,85% vs. 14,81%, RR = 3,50; 95% KI [1,76; 6,97]; $p < 0,001$; MCS $\geq 3,0$): 55,56% vs. 20,37%, RR = 2,73; 95% KI [1,53; 4,87]; $p < 0,001$).

Die Kaplan-Meier-Analyse ergab konsistente Ergebnisse zur Responder-Analyse: Der Effektschätzer des HR war gleichgerichtet zum Effektschätzer des RR.

Endpunkt zur krankheitsspezifischen gesundheitsbezogenen Lebensqualität ermittelt anhand des DLQI (Ixekizumab vs. Fumarsäureester)

Der DLQI ist ein krankheitsspezifischer, validierter Patientenfragebogen mit sechs Domänen, der spezifisch der Erhebung der Lebensqualität bei dermatologischen Erkrankungen dient.

Zu Baseline war der mittlere (SD) DLQI Total Score im IXE- und FAE-Arm vergleichbar (15,13 [4,73] vs. 16,39 [6,20]).

Von Baseline bis Woche 24 zeigten sich im IXE-Arm für jede der sechs Domänen des DLQI und für den DLQI Total Score eine statistisch signifikant höhere Reduktion der mittleren Scores als im FAE-Arm. Der Behandlungsarm-Unterschied (Differenz Δ) im DLQI Total Score betrug -7,71 (95% KI [-9,83; -5,60]; $p < 0,001$).

In Woche 24 war der Anteil der Patienten mit Erreichen eines DLQI 0 oder 1 im IXE-Arm statistisch signifikant größer als im FAE-Arm (62,96% vs. 14,81%; RR = 4,25; 95% KI [2,17; 8,32]; $p < 0,001$).

Dieses Ergebnis wurde durch eine Kaplan-Meier-Analyse für die Zeit bis zum erstmaligen Erreichen nicht oder kaum beeinträchtigter krankheitsspezifischer gesundheitsbezogener Lebensqualität unterstützt.

Endpunkt zur krankheitsspezifischen gesundheitsbezogenen Lebensqualität ermittelt anhand des NAPPA-QoL (Ixekizumab vs. Fumarsäureester)

Der Nail Assessment in Psoriasis and Psoriatic Arthritis (NAPPA)-QoL ist eine Komponente des dreiteiligen NAPPA Instruments.

Zu Baseline war der NAPPA-QoL Global Score zwischen dem IXE- und FAE-Arm vergleichbar (1,32 [0,89] vs. 1,58 [1,16]).

Von Baseline bis Woche 24 wurden im IXE-Arm statistisch signifikant größere Reduktionen der mittleren Scores für jede der drei NAPPA-QoL Domänen im Vergleich zum FAE-Arm beobachtet, die sich auch in einem statistisch signifikanten Behandlungsarm-Unterschied im NAPPA-QoL Global Score niederschlugen (Differenz $\Delta = -0,72$ (95% KI [-1,05; -0,40]; $p < 0,001$). Gemäß Hedges' g liegt ein relevanter Unterschied zugunsten von Ixekizumab vor.

Die Ergebnisse aus der Kovarianzanalyse wurden durch eine MMRM Analyse unterstützt.

Fazit für die für die Endpunkte zur generischen und krankheitsspezifischen gesundheitsbezogenen Lebensqualität

Basierend auf der Verbesserung der generischen gesundheitsbezogenen Lebensqualität (SF-36 PCS $[\geq 2,5]$ bzw. MCS $[\geq 3,0]$), dem Erreichen nicht oder kaum beeinträchtigter gesundheitsbezogener krankheitsspezifischer Lebensqualität (DLQI 0 oder 1) und der

Verbesserung der krankheitsspezifischen gesundheitsbezogenen Lebensqualität bezogen auf die psoriatische Nagelbeteiligung (NAPPA-QoL) wird in der Gesamtschau ein **Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen** für Ixekizumab gegenüber Fumarsäureestern hinsichtlich der Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität beansprucht.

Sicherheit

Die Ableitung des Zusatznutzens zur Sicherheit wurde hinsichtlich jeglicher (S)UE und AESI/konsolidierter Begriffe vorgenommen; das Fazit zum Zusatznutzen erfolgt zusammenfassend über alle untersuchten Sicherheitsvariablen.

Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen (Ixekizumab vs. Fumarsäureester)

Die gesamte Expositionszeit der Patienten mit Studienmedikation war im IXE-Arm mit 24,22 Patientenjahren länger als im FAE-Arm mit 14,90 Patientenjahre aufgrund der hohen Abbruchraten im FAE-Arm. Es wurden daher Auswertungen zur Inzidenzrate und zum Ratenquotienten adjustiert für die Exposition durchgeführt. Falls diese sich qualitativ unterschieden, werden beide Analysen im Weiteren beschrieben.

Bis zum Auswertungszeitpunkt in Woche 24 waren die Anteile der Patienten mit UE und mit SUE im IXE-Arm numerisch kleiner als im FAE-Arm, ohne dass die Behandlungsarm-Unterschiede statistische Signifikanz erreichten (UE: 85,20% vs. 88,50%; RR = 0,96; 95% KI [0,83; 1,12]; p = 0,776 und SUE: 1 Patient (1,90%) vs. 2 Patienten (3,80%); RR = 0,48; 95% KI [0,05; 5,15]; p = 0,614).

Nach Korrektur für die unterschiedlichen Expositionszeiten wurde ein statistisch signifikanter Unterschied in den adjustierten Inzidenzraten der UE gemäß des Ratenquotienten Ixekizumab/Fumarsäureester zugunsten von Ixekizumab nachgewiesen (0,4401; 95% KI [0,3372; 0,5743]; p < 0,0001).

Der Anteil der Patienten, die die Behandlung wegen UE abbrachen, war mit 3,70% (2 Patienten) der Patienten im IXE-Arm statistisch signifikant niedriger als mit 38,50% (20 Patienten) der Patienten im FAE-Arm (RR = 0,10; 95% KI [0,02; 0,39]; p < 0,001).

Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse (AESI)/konsolidierten Begriffen (Ixekizumab vs. Fumarsäureester)

Von den prädefinierten AESI/konsolidierten Begriffen jeglichen Grades wurden folgende Ereignisse bei ≥ 4 Patienten in jeglichem Behandlungsarm beobachtet (IXE- vs. FAE-Arm, in absteigender Reihenfolge der Häufigkeit im IXE-Arm): Infektionen (55,56% vs. 26,92%), Reaktionen an der Injektionsstelle (16,67% vs. 0%), gastrointestinale UE (7,41% vs. 63,46%), hepatische Ereignisse (1,85% vs. 11,54%) und Cytopenien (1,85% vs. 11,54%).

Für das Auftreten von hepatischen Ereignissen und Cytopenien zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Statistisch signifikante Behandlungsarm-Unterschiede wurden erwartungsgemäß für Reaktionen an der Injektionsstelle zuungunsten von Ixekizumab im Vergleich zu

Fumarsäureestern beobachtet (RD = 0,17; 95% KI [0,07; 0,27]; p = 0,003), da bei oraler Anwendung der Fumarsäureester diese Art des UE nicht auftreten kann. Im IXE-Arm wurde bei 9 von 54 Patienten (16,67%) eine milde Reaktion berichtet, und bei je einem (1,90%) Patienten eine moderate bzw. schwere Reaktion. Die Ereignisse traten vor allem zu Beginn der Behandlung auf.

Infektionen traten bei einem statistisch signifikant größeren Anteil der Patienten im IXE- als im FAE-Arm auf (RR = 2,06; 95% KI [1,24; 3,43]; p = 0,003). Die Infektionen im IXE-Arm waren überwiegend milder Ausprägung; von den Infektionen war die Nasopharyngitis im IXE- und FAE-Arm am häufigsten (38,9% vs. 17,3%). Die höhere Häufigkeit kann durch die längere Exposition unter Ixekizumab im Vergleich zu Fumarsäureestern weitgehend erklärt werden: Nach Korrektur für die unterschiedlichen Expositionszeiten mittels Poisson-Regression konnte kein statistisch signifikanter Unterschied in den Infektionsraten festgestellt werden (Ratenquotient [Ixekizumab vs. Fumarsäureester]: 1,2304; 95% KI [0,7459; 2,0296]; p = 0,4169).

Gastrointestinale UE traten bei einem statistisch signifikant kleineren Anteil der Patienten im IXE-Arm als im FAE-Arm auf (RR = 0,12; 95% KI [0,04; 0,31]; p < 0,001). Im IXE-Arm wurden ausschließlich milde gastrointestinale UE beobachtet, dagegen zeigte im FAE-Arm ca. die Hälfte der Patienten ein moderates bzw. schweres Ereignis.

Allergische Reaktionen/Überempfindlichkeitsreaktionen, cerebro-, kardiovaskuläre Ereignisse, Depression und nephrologische UE traten mit einer Häufigkeit < 4 Patienten in jeglichem Behandlungsarm auf und werden aufgrund der geringen Fallzahlen für die Ableitung des Zusatznutzens nicht weiter berücksichtigt.

Bei keinem Patienten traten maligne Tumorerkrankungen, interstitielle Lungenerkrankung, Morbus Crohn oder Colitis ulcerosa auf.

Fazit für die Endpunkte zur Sicherheit

In Bezug auf den Abbruch der Behandlung wegen UE zeigte sich gegenüber Fumarsäureestern ein Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen, hinsichtlich der gastrointestinalen UE zeigte sich ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber Fumarsäureestern.

Die differenzierte Betrachtung der unter Ixekizumab beobachteten Infektionen und Reaktionen an der Injektionsstelle führt zu der Schlussfolgerung, dass aufgrund der überwiegend milden, unspezifischen und vorübergehenden Natur der Ereignisse diese als geringer Schaden einzustufen sind und dies kein Herabsetzen des Zusatznutzens zugunsten von Ixekizumab rechtfertigt. Außerdem kann der größere Anteil der Patienten mit Infektionen im IXE-Arm wesentlich über die längere Expositionszeit unter Ixekizumab im Vergleich zu Fumarsäureestern erklärt werden.

Somit ergibt sich über die **Endpunkte zur Sicherheit** gegenüber Fumarsäureestern in der Gesamtschau ein **Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen**, da es sich hierbei um eine weitgehende Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen handelt.

Ergebnisse und Zusatznutzenableitung: Ixekizumab vs. Methotrexat

Die Nutzenbewertung erfolgte anhand patientenrelevanter Endpunkte zu den Zielgrößen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogener Lebensqualität sowie zur Sicherheit zum Zeitpunkt der Woche 24-Analyse.

Mortalität (Ixekizumab vs. Methotrexat)

Bis zur Dossiereinreichung verstarb kein Studienpatient.

Fazit für die Gesamtmortalität:

Für die Gesamtmortalität ist **kein Zusatznutzen oder Schaden** ableitbar.

Morbidität

Endpunkte ermittelt anhand des PASI (Ixekizumab vs. Methotrexat)

Der Psoriasis Area and Severity Index (PASI) ist ein Index zur Quantifizierung der Ausdehnung und des Schweregrades der Psoriasis; die Änderung des PASI über die Zeit dient zudem der Bestimmung des Behandlungserfolges.

Zu Baseline war der mittlere (SD) PASI Score im IXE- und MTX-Arm vergleichbar (18,79 [8,25] vs. 17,77 [7,05]).

Unter Ixekizumab nahm der mittlere PASI Score von Baseline bis Woche 24 numerisch stärker ab als unter Methotrexat (Differenz $\Delta = -2,07$; 95% KI [-4,61; 0,46], ohne statistische Signifikanz zu erreichen ($p = 0,108$)).

Der Anteil der Patienten mit Erreichen eines PASI 75 in Woche 24, also eines um $\geq 75\%$ reduzierten PASI Scores im Vergleich zu Baseline, welcher den derzeit gültigen Standard für eine erfolgreiche Behandlung darstellt, war im IXE-Arm statistisch signifikant größer als im MTX-Arm (90,74% vs. 70,37%; RR = 1,29; 95% KI [1,06; 1,56]; $p = 0,014$). Ein noch größerer Unterschied zugunsten von Ixekizumab ergab sich für den PASI 90, d.h. die nahezu vollständige Erscheinungsfreiheit von psoriatischen Plaques (79,63% vs. 38,89%; RR = 2,05; 95% KI [1,43; 2,94]; $p < 0,001$).

Auch war der Anteil der Patienten mit Erreichen eines PASI 100 (vollständige Erscheinungsfreiheit von psoriatischen Plaques entsprechend einer Remission gemäß G-BA) in Woche 24 im IXE-Arm statistisch signifikant größer als im MTX-Arm (40,74% vs. 12,96%; RR = 3,14; 95% KI [1,47; 6,74]; $p = 0,002$).

Die Ergebnisse der Responder-Analysen wurden durch entsprechende Kaplan-Meier-Analysen für die Zeit bis zum erstmaligen Erreichen einer PASI-Reduktion unterstützt.

Fazit für die PASI-Reduktion in Woche 24:

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

Endpunkt ermittelt anhand der betroffenen Körperoberfläche (BSA) (Ixekizumab vs. Methotrexat)

Die betroffene Körperoberfläche (BSA) gibt den Prozentsatz der von Psoriasis betroffenen Körperoberfläche an.

Zu Baseline war der mittlere (SD) prozentuale Anteil der betroffenen Körperoberfläche in beiden Behandlungsarmen vergleichbar (IXE-Arm: 25,11% [16,19%], MTX-Arm: 25,28% [15,44%]).

Von Baseline bis Woche 24 nahm der mittlere prozentuale Anteil der betroffenen Körperoberfläche unter Ixekizumab numerisch stärker ab als unter Methotrexat (Differenz $\Delta = -2,18\%$; 95% KI [-5,85; -1,48], wobei der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen statistisch nicht signifikant war ($p = 0,241$)).

Fazit für die Veränderung der betroffenen Körperoberfläche (BSA) von Baseline bis Woche 24

Für die Veränderung des prozentualen Anteils der betroffenen Körperoberfläche (BSA) ist gegenüber Methotrexat **kein Zusatznutzen oder Schaden** ableitbar.

Endpunkte ermittelt anhand der Juckreiz NRS (Ixekizumab vs. Methotrexat)

Die Juckreiz NRS ist ein validiertes und sensitives Messinstrument zur Selbstbeurteilung des Juckreizes.

Zu Baseline war der mittlere (SD) NRS Score für Juckreiz in beiden Behandlungsarmen vergleichbar (IXE-Arm: 6,57 [2,37], MTX-Arm: 6,94 [2,61]).

Von Baseline bis Woche 24 zeigte sich im IXE-Arm eine numerisch größere Reduktion des mittleren Juckreiz NRS Scores als im MTX-Arm (Differenz $\Delta = -0,84$; 95% KI [-1,75; 0,06], wobei der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen statistisch nicht signifikant war ($p = 0,068$)).

In der Itch NRS Population, die Patienten mit einem Juckreiz NRS Score ≥ 4 zu Baseline beinhaltet, war der Anteil der Patienten, die gegenüber Baseline eine Reduktion des NRS Scores für Juckreiz um ≥ 4 Punkte erreichten, im IXE-Arm und im MTX-Arm vergleichbar (jeweils 78,26%; RR = 1,00; 95% KI [0,81; 1,24]; $p = 1,00$).

Fazit für die Reduktion des NRS Scores für Juckreiz um ≥ 4 Punkte in Woche 24

Für die Reduktion des Juckreizes ist gegenüber Methotrexat **kein Zusatznutzen oder Schaden** ableitbar.

Endpunkt ermittelt anhand der Hautschmerzen VAS (Ixekizumab vs. Methotrexat)

Die Hautschmerzen VAS (Skin Pain VAS) ist ein Instrument zur Messung des wahrgenommen Schmerzes auf einer Skala von 0 mm (= keine Empfindung bezüglich der Schmerzen der Haut) bis 100 mm (= stärkste vorstellbare Empfindung bezüglich der Schmerzen der Haut).

Zu Baseline war der mittlere (SD) Hautschmerzen VAS Score im IXE- und MTX-Arm vergleichbar (41,07 [27,22] vs. 47,11 [26,86]).

Von Baseline bis Woche 24 nahm der mittlere VAS Score für Hautschmerzen im IXE-Arm stärker ab als im MTX-Arm, wobei der Behandlungsarm-Unterschied nicht statistisch signifikant war (Differenz $\Delta = -5,54$; 95% KI [-13,56; 2,48]; $p = 0,175$).

Fazit für Veränderung des VAS Scores für Hautschmerzen von Baseline bis Woche 24

Für die Veränderung der Hautschmerzen ist gegenüber Methotrexat **kein Zusatznutzen oder Schaden** ableitbar.

Endpunkt zur Gesichts- und Halsbeteiligung (Ixekizumab vs. Methotrexat)

Das Vorliegen einer Psoriasis im Bereich des Gesichts und/oder des Halses wurde im Rahmen der Erhebung der betroffenen Körperoberfläche (BSA) durch einen verblindeten Endpunkterheber mittels binärer Frage ermittelt.

In der Face/Neck Ps Population erreichte in Woche 24 unter Ixekizumab ein numerisch größerer Anteil der Patienten eine Erscheinungsfreiheit von Gesicht und Hals als unter Methotrexat (81,82% vs. 66,67%; RR = 1,23; 95% KI [0,93; 1,63], ohne statistische Signifikanz zu erreichen ($p = 0,179$)).

Fazit für Erreichen einer Erscheinungsfreiheit von Gesicht und Hals in Woche 24

Für das Erreichen einer Erscheinungsfreiheit von Gesicht und Hals ist gegenüber Methotrexat **kein Zusatznutzen oder Schaden** ableitbar.

Endpunkt zur Beteiligung des Genitalbereichs (Ixekizumab vs. Methotrexat)

Das Vorliegen einer Psoriasis im Genitalbereich wurde im Rahmen der Erhebung der betroffenen Körperoberfläche (BSA) durch einen verblindeten Endpunkterheber mittels binärer Frage ermittelt.

In Woche 24 erreichte in der Genital Ps Population unter Ixekizumab ein numerisch größerer Anteil der Patienten eine Erscheinungsfreiheit im Genitalbereich als unter Methotrexat (85,00% vs. 75,00%; RR = 1,13, 95% KI [0,84; 1,52]), wobei der Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen nicht statistisch signifikant war ($p = 0,477$)).

Fazit für Erreichen einer Erscheinungsfreiheit im Genitalbereich in Woche 24

Für das Erreichen einer Erscheinungsfreiheit im Genitalbereich ist gegenüber Methotrexat **kein Zusatznutzen oder Schaden** ableitbar.

Endpunkte zur psoriatischen Nagelbeteiligung ermittelt anhand des NAPPA-CLIN und NAPPA-PBI (Ixezumab vs. Methotrexat)

Der NAPPA-CLIN ist ein validiertes Messinstrument zur Ermittlung des klinischen Scores des Nagelbefalls.

In der Nail Ps Population war der mittlere (SD) NAPPA-CLIN Score zu Baseline in beiden Behandlungsarmen vergleichbar (IXE-Arm: 10,17 [5,94], MTX-Arm: 9,50 [7,44]).

Von Baseline bis Woche 24 zeigte sich in beiden Behandlungsarmen eine Abnahme des mittleren NAPPA-CLIN Scores für psoriatische Nagelbeteiligung gegenüber Baseline. Im IXE-Arm war die mittlere Veränderung des NAPPA-CLIN Scores statistisch signifikant größer als im MTX-Arm (Differenz $\Delta = -3,17$; 95% KI [-5,60; -0,74]; $p = 0,011$). Da die Spanne des 95% KI des Hedges' g den Bereich zwischen -0,2 bis 0,2 teilweise überdeckt, kann nicht ausgeschlossen werden, dass der Unterschied zwischen Ixezumab und Methotrexat irrelevant ist.

Der NAPPA-PBI ist ein vom Patienten auszufüllender zweiteiliger Fragebogen zur Erhebung des patientenrelevanten Nutzens der Behandlung in Bezug auf die psoriatische Nagelbeteiligung.

In der Nail Ps Population war der mittlere (SE) NAPPA-PBI im IXE-Arm in Woche 24 statistisch signifikant höher als im MTX-Arm (3,02 [0,33] vs. 1,32 [0,46]); Differenz $\Delta = 1,70$; 95% KI [0,54; 2,86]; $p = 0,006$. Gemäß Hedges' g liegt ein relevanter Unterschied zugunsten von Ixezumab vor.

Die Ergebnisse aus der Kovarianzanalyse wurden durch eine MMRM Analyse unterstützt.

Fazit für die Endpunkte zur psoriatischen Nagelbeteiligung (NAPPA-CLIN und NAPPA-PBI)

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

Endpunkt zum patientenrelevanten Therapienutzen ermittelt anhand des PBI (Ixezumab vs. Methotrexat)

Der PBI ist ein validierter, durch den Patienten selbst auszufüllender, zweiteiliger Fragebogen zum patientenrelevanten Therapienutzen.

In Woche 24 waren für alle sechs Domänen des PBI einschließlich des PBI Gesamtscores im IXE-Arm die Mittelwerte numerisch höher als im MTX-Arm. Für den PBI Gesamtscore, wie auch für vier Domänen, war der Unterschied statistisch signifikant: Der Behandlungsarm-Unterschied für den PBI Gesamtscore betrug Differenz $\Delta = 0,75$ (95% KI [0,15; 1,36]; $p = 0,015$).

In Woche 24 war der Anteil der Patienten mit Erreichen eines patientenrelevanten minimalen Therapienutzens (PBI Gesamtscore ≥ 1) im IXE-Arm numerisch höher als im MTX-Arm, jedoch statistisch nicht signifikant (55,56% vs. 46,30%; RR = 1,20; 95% KI [0,83; 1,74]; $p = 0,442$).

Fazit für das Erreichen des patientenrelevanten minimalen Therapienutzens (PBI Gesamtscore ≥ 1) in Woche 24

Für das Erreichen eines patientenrelevanten minimalen Therapienutzens ist gegenüber Methotrexat **kein Zusatznutzen oder Schaden** ableitbar.

Endpunkt zum Gesundheitszustand ermittelt anhand der EQ-5D VAS (Ixekizumab vs. Methotrexat)

Der EQ-5D ist ein etablierter, validierter, generischer, vom Patienten selbst auszufüllender Fragebogen zur Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.

Zu Baseline war der mittlere EQ-5D VAS Score in beiden Behandlungsarmen vergleichbar mit 64,74 (20,21) im IXE-Arm und 64,38 (20,14) im MTX-Arm.

Von Baseline bis Woche 24 zeigte sich im IXE-Arm eine numerisch stärkere Zunahme des mittleren EQ-5D VAS Scores im Vergleich zum MTX-Arm (Differenz $\Delta = 2,99$; 95% KI [-3,69; 9,68], welche statistisch nicht signifikant war ($p = 0,378$)).

Fazit für Veränderung des EQ-5D VAS Scores für den Gesundheitszustand von Baseline bis Woche 24

Für die Veränderung des Gesundheitszustands ist gegenüber Methotrexat **kein Zusatznutzen oder Schaden** ableitbar.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde mit einem generischen Fragebogen (SF-36) und zwei krankheitsspezifischen Fragebögen (DLQI, NAPPA-QoL) erhoben. Das Fazit zur Zusatznutzenableitung wird gemeinsam über die drei Messungen gezogen.

Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität ermittelt anhand des SF-36 (Ixekizumab vs. Methotrexat)

Der SF-36 ist ein validierter, generischer Patientenfragebogen mit acht Domänen, die in zwei übergeordneten Summenscores, der körperlichen Gesundheit (PCS) und der psychischen Gesundheit (MCS), zusammengefasst werden.

Zu Baseline betrug der mittlere (SD) PCS Score 47,13 (8,48) im IXE-Arm und 47,43 (9,26) im MTX-Arm und war damit zwischen den Behandlungsarmen vergleichbar. Auch der mittlere (SD) MCS Score war zwischen dem IXE-Arm und MTX-Arm ähnlich (44,72 [10,49] vs. 41,61 [11,36]).

Von Baseline bis Woche 24 zeigten sich keine statistisch signifikanten Behandlungsarm-Unterschiede zwischen Ixekizumab und Methotrexat in Bezug auf die acht Domänen und die zwei übergeordneten Summenscores des SF-36.

In Woche 24 traten keine statistisch signifikanten Behandlungsarm-Unterschiede hinsichtlich des Anteils der Patienten mit einer Verbesserung im PCS ($\geq 2,5$) und MCS ($\geq 3,0$) auf (jeweils Ixekizumab vs. Methotrexat: PCS ($\geq 2,5$): 51,85% vs. 50,00%; RR = 1,04; 95% KI [0,72; 1,50]; p = 1,000; MCS ($\geq 3,0$): 55,56% vs. 59,26%; RR = 0,94; 95% KI [0,68; 1,30]; p = 0,846).

Endpunkte zur krankheitsspezifischen gesundheitsbezogenen Lebensqualität ermittelt anhand des DLQI (Ixekizumab vs. Methotrexat)

Der DLQI ist ein krankheitsspezifischer, validierter Patientenfragebogen mit sechs Domänen, der spezifisch der Erhebung der Lebensqualität bei dermatologischen Erkrankungen dient.

Zu Baseline war der mittlere (SD) DLQI Total Score im IXE- und im MTX-Arm vergleichbar (15,13 [4,73] vs. 16,65 [5,27]).

Von Baseline bis Woche 24 zeigten sich weder im DLQI Gesamtscore noch in den sechs Domänen statistisch signifikante Behandlungsarm-Unterschiede (Differenz $\Delta = -0,28$; 95% KI [-2,41; 1,85]; p = 0,796).

In Woche 24 war der Anteil der Patienten mit Erreichen eines DLQI 0 oder 1 im IXE-Arm statistisch signifikant größer als im MTX-Arm (62,96% vs. 37,04%, RR = 1,70; 95% KI [1,14; 2,54]; p = 0,012).

Dieses Ergebnis wurde durch eine Kaplan-Meier-Analyse für die Zeit bis zum erstmaligen Erreichen nicht oder kaum beeinträchtigter krankheitsspezifischer gesundheitsbezogener Lebensqualität unterstützt.

Endpunkt zur krankheitsspezifischen gesundheitsbezogenen Lebensqualität ermittelt anhand des NAPPA-QoL (Ixekizumab vs. Methotrexat)

Der Nail Assessment in Psoriasis and Psoriatic Arthritis (NAPPA)-QoL ist eine Komponente des dreiteiligen NAPPA-Instruments.

Zu Baseline war der NAPPA-QoL Global Score zwischen dem IXE- und MTX-Arm vergleichbar (1,32 [0,89] vs. 1,15 [1,06]).

Von Baseline bis Woche 24 zeigte sich unter Ixekizumab eine numerisch größere Reduktion des mittleren NAPPA-QoL Global Scores als unter Methotrexat, ohne dass eine statistische Signifikanz erreicht wurde (Differenz $\Delta = -0,31$; 95% KI [-0,65; 0,02]; p = 0,066).

Fazit für die Endpunkte zur generischen und krankheitsspezifischen gesundheitsbezogenen Lebensqualität

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

Sicherheit

Die Ableitung des Zusatznutzens zur Sicherheit wurde hinsichtlich jeglicher (S)UE und AESI/konsolidierter Begriffe vorgenommen; das Fazit zum Zusatznutzen erfolgt über alle untersuchten Sicherheitsvariablen.

Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen (Ixekizumab vs. Methotrexat)

Die gesamte Expositionszeit der Patienten betrug im IXE-Arm 24,22 Patientenjahre und im MTX-Arm 23,47 Patientenjahre.

Bis zum Auswertungszeitpunkt in Woche 24 ergab der Vergleich des IXE- und MTX-Arms ähnliche Anteile der Patienten mit UE, SUE und Abbruch der Behandlung wegen UE (UE: RR = 1,03; 95% KI [0,87; 1,22]; p = 0,795; SUE: RR = 0,96; 95% KI [0,06; 15,00]; p > 0,999; Abbruch der Behandlung wegen UE: RR = n.e., RD = 0,04; 95% KI [-0,01; 0,09]; p = 0,495).

Auch nach Korrektur für die unterschiedlichen Expositionszeiten wurden keine statistisch signifikanten Unterschiede in den (S)UE zwischen dem IXE- und MTX-Arm gefunden.

Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse (AESI)/konsolidierten Begriffen (Ixekizumab vs. Methotrexat)

Von den prädefinierten AESI/konsolidierten Begriffen jeglichen Grades wurden folgende Ereignisse mit einer Häufigkeit ≥ 4 Patienten in jeglichem Behandlungsarm berichtet (IXE- vs. MTX-Arm; in absteigender Häufigkeit im IXE-Arm): Infektionen (55,56% vs. 48,08%), Reaktionen an der Injektionsstelle (16,67% vs. 0%), gastrointestinale UE (7,41% vs. 30,77%), hepatische Ereignisse (1,85% vs. 3,85%) und Cytopenien (1,85% vs. 5,77%).

In Bezug auf Infektionen, hepatischen Ereignissen und Cytopenien bestand kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Ixekizumab und Methotrexat.

Reaktionen an der Injektionsstelle wurden erwartungsgemäß bei einem statistisch signifikant größeren Anteil der Patienten im IXE-Arm als im MTX-Arm beobachtet (RD = 0,17; 95% KI [0,07; 0,27]; p = 0,003), da bei der oralen Anwendung von Methotrexat diese Art des UE nicht auftreten kann. Im IXE-Arm wurden überwiegend milde Reaktion berichtet, welche vor allem zu Beginn der Behandlung auftraten.

Gastrointestinale UE traten bei einem statistisch signifikant kleineren Anteil der Patienten im IXE-Arm als im MTX-Arm auf (RR = 0,24; 95% KI [0,09; 0,67]; p = 0,003): Im IXE-Arm

wurden ausschließlich milde gastrointestinale UE beobachtet, dagegen hatte im MTX-Arm ca. die Hälfte der Patienten ein moderates oder schweres Ereignis.

Allergische Reaktionen/Überempfindlichkeitsreaktionen, cerebro-, kardiovaskuläre Ereignisse, Depression und nephrologische UE traten mit einer Häufigkeit < 4 Patienten in jeglichem Behandlungsarm auf und wurden aufgrund der geringen Fallzahlen für die Ableitung des Zusatznutzens nicht weiter berücksichtigt.

Bei keinem Patienten traten maligne Tumorerkrankungen, interstitielle Lungenerkrankung, Morbus Crohn oder Colitis ulcerosa auf.

Fazit für die Endpunkte zur Sicherheit

In Bezug auf gastrointestinale UE zeigte sich gegenüber Methotrexat ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen. Die differenzierte Betrachtung der unter Ixekizumab beobachteten Reaktionen an der Injektionsstelle führt zu der Schlussfolgerung, dass aufgrund der überwiegend milden, unspezifischen und vorübergehenden Natur der Ereignisse der geringe Schaden kein Herabsetzen des Zusatznutzens hinsichtlich gastrointestinaler UE rechtfertigt.

Somit ergibt sich über die Endpunkte der Sicherheit gegenüber Methotrexat in der Gesamtschau ein **Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen**, da es sich hierbei um eine bedeutsame Vermeidung von Nebenwirkungen handelt.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen – Ixekizumab vs. Fumarsäureester

Im Vergleich zu Fumarsäureestern zeigte ein statistisch signifikant größerer Anteil der Patienten unter Ixekizumab eine klinisch relevante Verminderung der Psoriasis-Anzeichen (PASI 75, 90 und 100, BSA, Erscheinungsfreiheit in Gesicht und am Hals und im Genitalbereich), eine Verringerung des Juckreizes und der Hautschmerzen, eine Reduktion der psoriatischen Nagelbeteiligung, ein Erreichen eines patientenrelevanten minimalen Therapienutzens bezogen auf die Erkrankung allgemein sowie in Bezug auf die psoriatische Nagelbeteiligung und eine Verbesserung des Gesundheitszustands sowie eine Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Die überlegene Wirksamkeit von Ixekizumab gegenüber Fumarsäureestern wurde über alle Subgruppen beobachtet, d.h. unabhängig von Alter, Geschlecht, Krankheitsschwere/Baseline PASI und ethnischer Herkunft.

Infektionen und Reaktionen an der Injektionsstelle wurden für einen statistisch signifikant größeren Anteil der Patienten im IXE-Arm als im FAE-Arm berichtet, wobei es sich überwiegend um milde Ausprägungen dieser Ereignisse handelte. Aus dem gesamten klinischen Studienprogramm von Ixekizumab ergibt sich, dass die Reaktionen an der Injektionsstelle vorübergehend sind und in aller Regel nicht zum Abbruch der Behandlung führen. Der Behandlungsarm-Unterschied hinsichtlich Infektionen kann durch die längere Exposition unter Ixekizumab im Vergleich zu Fumarsäureestern erklärt werden. Von den anderen ausgewählten Sicherheitsvariablen zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil für

Ixekizumab bezüglich der Behandlungsabbrüche aufgrund von UE sowie bezüglich der gastrointestinalen UE, welche unter Ixekizumab seltener auftraten als unter Fumarsäureester.

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

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen – Ixekizumab vs. Methotrexat

Im Vergleich zu Methotrexat erreichte ein statistisch signifikant größerer Anteil der Patienten unter Ixekizumab eine klinisch relevante Verminderung der Psoriasis-Anzeichen (PASI 75, 90 und 100), eine Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität sowie eine patientenrelevanten Therapienutzen bezogen auf die psoriatische Nagelbeteiligung. Die überlegene Wirksamkeit von Ixekizumab gegenüber Methotrexat wurde über alle Subgruppen beobachtet, d.h. unabhängig von Alter, Geschlecht, Krankheitsschwere/Baseline PASI und ethnischer Herkunft.

Reaktionen an der Injektionsstelle wurden für einen statistisch signifikant größeren Anteil der Patienten im IXE-Arm als im MTX-Arm berichtet, wobei es sich überwiegend um milde Ausprägungen dieser Ereignisse handelte. Aus dem gesamten klinischen Studienprogramm von Ixekizumab ergibt sich zudem, dass die Reaktionen an der Injektionsstelle vorübergehend sind und in aller Regel nicht zum Abbruch der Behandlung führen. Von den anderen ausgewählten Sicherheitsvariablen zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Ixekizumab für gastrointestinale UE.

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

Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist angesichts der Durchführung der RHBZ Studie an ausschließlich deutschen Zentren und der Vergleichbarkeit der Studienpopulation hinsichtlich der Krankheitscharakteristika mit der Zielpopulation gegeben.

Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Es wurden keine systematischen Subgruppeneffekte festgestellt.

Der Zusatznutzen gegenüber Fumarsäureestern bzw. Methotrexat besteht für alle Patienten des Teilanwendungsgebiets A (d.h. für erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische und/oder Phototherapie geeignet sind).

4.2 Methodik

Abschnitt 4.2 soll die Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens beschreiben. Der Abschnitt enthält Hilfestellungen für die Darstellung der Methodik sowie einige Vorgaben, die aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin abgeleitet sind. Eine Abweichung von diesen methodischen Vorgaben ist möglich, bedarf aber einer Begründung.

4.2.1 Fragestellung

Nach den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin soll eine Bewertung unter einer definierten Fragestellung vorgenommen werden, die mindestens folgende Komponenten enthält:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

Unter Endpunkte sind dabei alle für die frühe Nutzenbewertung relevanten Endpunkte anzugeben (d. h. nicht nur solche, die ggf. in den relevanten Studien untersucht wurden).

Geben Sie die Fragestellung der vorliegenden Aufarbeitung von Unterlagen zur Untersuchung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens des zu bewertenden Arzneimittels an. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Ixekizumab ist angezeigt für die Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie in Frage kommen [1].

Für die Frühe Nutzenbewertung von Ixekizumab wurde die Zielpopulation der Indikation in zwei Teilanwendungsgebiete unterteilt (siehe auch Module 3A und B, Abschnitt 3.1.1):

- **Teilanwendungsgebiet A: Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische und/oder Phototherapie geeignet sind (vorliegendes Modul 4A).**
- Teilanwendungsgebiet B: Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die auf andere systemische Therapien einschließlich Ciclosporin, Methotrexat oder PUVA (Psoralen und Ultraviolett A Licht) nur unzureichend angesprochen haben, oder bei denen eine Kontraindikation oder Unverträglichkeit gegenüber solchen Therapien vorliegt (siehe Modul 4B).

Ziel des vorliegenden Moduls 4A ist die Bewertung des Zusatznutzens von Ixekizumab (Intervention) zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische und/oder Phototherapie geeignet sind (**Teilanwendungsgebiet A**) im Vergleich zu Fumarsäureestern und Methotrexat (zweckmäßige Vergleichstherapien [ZVT]).

Ein Beratungsgespräch gemäß § 8 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) zwischen dem pharmazeutischen Unternehmer (pU) und dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) fand am 07. Mai 2015 statt (Beratungsanforderung 2015-B-023). Das Ergebnis des Beratungsgesprächs wurde seitens des G-BA in der finalen Niederschrift vom 08. Juni 2015 festgehalten. Die Bestimmung der ZVT durch den G-BA für Patienten im Teilanwendungsgebiet A ist gemäß Niederschrift vom 08. Juni 2015 und einer Aktualisierung in Folge einer Neubewertung am 17. Mai 2016 wie folgt festgehalten: Fumarsäureester oder Ciclosporin oder Methotrexat oder Phototherapie (Balneophototherapie, orale PUVA, Schmalband UV-B [311 nm]) unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus [2, 3]. Eine detaillierte Beschreibung zur Bestimmung der ZVT findet sich in Modul 3A (Abschnitt 3.1).

Die Nutzenbewertung wurde anhand patientenrelevanter Endpunkte zu den Zielgrößen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie zur Sicherheit auf Basis der in Abschnitt 4.3.1.1.4 für die Nutzenbewertung als relevant identifizierten RHBZ Studie durchgeführt.

In Abschnitt 4.2.2 sind die einzelnen Komponenten der Fragestellung (Patientenpopulation, Intervention, Vergleichstherapie, Zielgrößen/Endpunkte, Studientypen) näher spezifiziert.

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

Die Untersuchung der in Abschnitt 4.2.1 benannten Fragestellung soll auf Basis von klinischen Studien vorgenommen werden. Für die systematische Auswahl von Studien für diese Untersuchung sollen Ein- und Ausschlusskriterien für die Studien definiert werden. Dabei ist zu beachten, dass eine Studie nicht allein deshalb ausgeschlossen werden soll, weil keine in einer Fachzeitschrift veröffentlichte Vollpublikation vorliegt. Eine Bewertung der Studie kann beispielsweise auch auf Basis eines ausführlichen Ergebnisberichts aus einem Studienregister erfolgen, während ein Kongressabstract allein in der Regel nicht für eine Studienbewertung ausreicht.

Benennen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen. Machen Sie dabei mindestens Aussagen zur Patientenpopulation, zur Intervention, zur Vergleichstherapie, zu den Endpunkten, zum Studientyp und zur Studiendauer und begründen Sie diese. Stellen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien zusammenfassend in einer tabellarischen Übersicht dar.

Ziel der Festlegung von Ein- und Ausschlusskriterien ist es, diejenigen klinischen Studien zu identifizieren, welche grundsätzlich für die Beantwortung der Fragestellung gemäß Abschnitt 4.2.1 geeignet sind.

Tabelle 4-2 gibt die Ein- bzw. Ausschlusskriterien für die Studiauswahl wieder.

Tabelle 4-2: Ein- und Ausschlusskriterien: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

E1/A1	Zielpopulation (Indikation)	Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie in Frage kommen.
E2/A2	Vorthherapie	Systemisch-naive Patienten, die zuvor keine systemische Therapie (außer Phototherapie) erhalten haben.
E3/A3	Intervention	Ixekizumab laut Zulassung.
E4/A4	Vergleichstherapie	Gemäß Festlegung der ZVT durch den G-BA für erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische und/oder Phototherapie geeignet sind: Fumarsäureester oder Ciclosporin oder Methotrexat oder Phototherapie (Balneophototherapie ^a , orale PUVA, NB ^b -UV-B), unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus der Arzneimittel.
E5/A5	Zielgrößen/Endpunkte	Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt zu den Zielgrößen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität oder Sicherheit.
E6/A6	Studientyp (Design)	Randomisierte, kontrollierte klinische Studien.
E7/A7	Studiendauer	Keine Einschränkung ^c .
E8/A8	Sprache	Keine Einschränkung.
E9/A9	Hinreichende Informationen verfügbar	Ja (Studienbericht, Vollpublikation oder ausreichende Information aus Studienregister).
<p>A: Ausschlusskriterium; E: Einschlusskriterium; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; PUVA: Psoralen und Ultraviolett A Licht; ZVT: zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>^a Siehe Evidenzsynopse, IQWiG-Abschlussbericht Balneophototherapie 2006.</p> <p>^b Schmalband-Ultraviolett B Licht (311 nm).</p> <p>^c Dem chronischen Charakter der Erkrankung wurde insofern Rechnung getragen, als dass im Rahmen der Selektion nur Studien mit einer geplanten Gesamtbehandlungsdauer von mindestens 24 Wochen für die Frühe Nutzenbewertung berücksichtigt wurden.</p>		

Der Ausschluss einer Quelle erfolgte bei Verletzung mindestens eines Einschlusskriteriums (= Ausschlusskriterium).

Patientenpopulation (Indikation)

Entsprechend der Zulassung umfasst die Zielpopulation der Indikation erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie in Frage kommen [1].

Im vorliegenden Modul 4A wird das Teilanwendungsgebiet A der erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis betrachtet, die für eine systemische und/oder Phototherapie geeignet sind.

Intervention

Zu bewerten ist die Behandlung mit Ixekizumab laut Zulassung.

Für die Nutzenbewertung wurden nur solche Studien als geeignet betrachtet, in denen Ixekizumab gemäß der Angaben der Fachinformation verabreicht wurde [1].

Für weitere Details zur Anwendung von Ixekizumab, siehe Tabelle 4-9.

Vergleichstherapie

Im Rahmen des Beratungsgesprächs gemäß §8 Abs. 1 AM Nutzen V am 07. Mai 2015 und der Information über eine Änderung der ZVT vom 17. Mai 2016 benannte der G-BA folgende Behandlungsmöglichkeiten als ZVT für das Teilanwendungsgebiet A [2, 3]:

Fumarsäureester oder Ciclosporin oder Methotrexat oder Phototherapie (Balneophototherapie, orale PUVA, NB-UV-B), unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus der Arzneimittel.

Für das Teilanwendungsgebiet A wurden vom pU folgende ZVT gewählt:

Fumarsäureester und Methotrexat.

Für die Nutzenbewertung wurden nur solche Studien als geeignet betrachtet, in denen Fumarsäureester und Methotrexat gemäß der Angaben der Fachinformation verabreicht wurden [4-6].

Für weitere Details zur Anwendung der ZVT, siehe Tabelle 4-9.

Zielgrößen/Endpunkte

Gemäß §3 Absatz 1 des 5. Kapitels der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA (Stand: 21. Juli 2016), besteht der Nutzen eines Arzneimittels in seinem patientenrelevanten therapeutischen Effekt, vor allem in der Verbesserung des Gesundheitszustands, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verlängerung des Überlebens, Verringerung von Nebenwirkungen oder Verbesserung der Lebensqualität [7].

Für die vorliegende Nutzenbewertung wurden Endpunkte herangezogen, welche diesen Kriterien entsprechen und gemäß Einschätzung des pU und dem bisherigen Vorgehen bei Nutzenbewertungen seitens des IQWiG/G-BA die Anforderungen an das Kriterium der Patientenrelevanz erfüllen. Es wurden also nur solche Studien berücksichtigt, welche Ergebnisse bzgl. mindestens eines patientenrelevanten Endpunkts zu den Zielgrößen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogener Lebensqualität sowie zur Sicherheit berichten.

Studientyp (Design)

Unter der Voraussetzung einer methodisch adäquaten Planung und einer qualitativ adäquaten Durchführung liefern randomisierte kontrollierte Studien (RCT) bei der Bewertung medikamentöser und nichtmedikamentöser Interventionen Ergebnisse mit der höchsten Ergebnissicherheit.

Gemäß IQWiG Methodenpapier bilden RCT den Goldstandard bei der Bewertung medikamentöser und nichtmedikamentöser Interventionen [8].

Das vorliegende Teilanwendungsgebiet A birgt per se keine Hinderungsgründe, welche gegen die Durchführung einer RCT sprechen. Somit wurden für die Bewertung des Zusatznutzens von Ixekizumab keine Studien geringerer Evidenzstufe herangezogen.

Studiendauer

Die Studiendauer wurde zunächst nicht als einschränkendes Kriterium zur Studiauswahl herangezogen. Im weiteren Selektionsprozess wurde dem chronischen Charakter der Erkrankung insofern Rechnung getragen, als dass nur Studien mit einer geplanten Gesamtbehandlungsdauer von mindestens 24 Wochen berücksichtigt wurden.

4.2.3 Informationsbeschaffung

In den nachfolgenden Abschnitten ist zu beschreiben, nach welcher Methodik Studien identifiziert wurden, die für die Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens in dem in diesem Dokument bewerteten Anwendungsgebiet herangezogen werden. Dies bezieht sich sowohl auf publizierte als auch auf unpublizierte Studien. Die Methodik muss dazu geeignet sein, die relevanten Studien (gemäß den in Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien) systematisch zu identifizieren (systematische Literaturrecherche).

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Für die Identifikation der Studien des pharmazeutischen Unternehmers ist keine gesonderte Beschreibung der Methodik der Informationsbeschaffung erforderlich. Die vollständige Auflistung aller Studien, die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie aller Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, erfolgt in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils im Unterabschnitt „Studien des pharmazeutischen Unternehmers“. Die Darstellung soll auf Studien mit Patienten in dem Anwendungsgebiet, für das das vorliegende Dokument erstellt wird, beschränkt werden.

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

Die Durchführung einer bibliografischen Literaturrecherche ist erforderlich, um sicherzustellen, dass ein vollständiger Studienpool in die Bewertung einfließt.

Eine bibliografische Literaturrecherche muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie

weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine bibliografische Literaturrecherche immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die bibliografische Literaturrecherche soll mindestens in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE sowie in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Datenbanken (z. B. CINAHL, PsycINFO etc.) durchgeführt werden.

Die Suche soll in jeder Datenbank einzeln und mit einer für die jeweilige Datenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suchstrategien sollen jeweils in Blöcken, insbesondere getrennt nach Indikation, Intervention und ggf. Studientypen, aufgebaut werden. Wird eine Einschränkung der Strategien auf bestimmte Studientypen vorgenommen (z. B. randomisierte kontrollierte Studien), sollen aktuelle validierte Filter hierfür verwendet werden. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-A zu dokumentieren.

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Datenbanken eine bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Sprach- oder Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Die bibliografische Literaturrecherche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel wurde in folgenden Datenbanken durchgeführt:

- MEDLINE[®]
- EMBASE[®] und EMBASE[®] Alert
- Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)

Für jede Datenbank wurde auf Basis der datenbankspezifischen Syntax ein separater, auf die jeweilige Datenbank und Suchoberfläche zugeschnittener Suchalgorithmus entwickelt. Dieser basierte für die Datenbanken MEDLINE[®], EMBASE[®] und EMBASE[®] Alert auf zwei Blöcken (Intervention und Studientyp). Für die Datenbank CENTRAL wurde die Suche nur basierend auf der Intervention durchgeführt.

Die Datenbanken MEDLINE[®], EMBASE[®] und EMBASE[®] Alert wurden über die Suchoberfläche von ProQuest[®] Dialog[®] abgefragt (<http://dialog.proquest.com/professional>), die Datenbank CENTRAL über die Suchoberfläche der Cochrane Library des Wiley Verlages (The Cochrane Library: <http://onlinelibrary.wiley.com/cochranelibrary/search/>).

Syntax und Suchalgorithmen inkl. der resultierenden Trefferzahlen sind in 0 detailliert aufgelistet. Die bibliografische Literaturrecherche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel wurde am 28.-29. April 2016 (MEDLINE[®], EMBASE[®], EMBASE[®]Alert) durchgeführt. Am 07. Dezember 2016 wurde die Suche in MEDLINE[®], EMBASE[®] und EMBASE[®]Alert aktualisiert um die zusätzlich seit dem 28. bzw. 29. April 2016 erschienenen Publikationen. Zusätzlich wurde am 07. Dezember 2016 die Suche in der Datenbank CENTRAL durchgeführt. Es wurden keine Sprach- oder Jahreseinschränkungen vorgenommen.

Zum Vorgehen der Auswahl relevanter Studien, siehe Tabelle 4-2.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern

Eine Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern ist grundsätzlich durchzuführen, um sicherzustellen, dass laufende Studien sowie abgeschlossene Studien auch von Dritten vollständig identifiziert werden und in Studienregistern vorliegende Informationen zu Studienmethodik und –ergebnissen in die Bewertung einfließen.

Eine Suche in Studienregistern muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche in Studienregistern immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu), Klinische Prüfungen PharmNet.Bund (<http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm>) sowie über das International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal, Suchportal der WHO: <http://apps.who.int/trialsearch/>) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden. Die Suche in Studienregistern anderer pharmazeutischer Unternehmen ist insbesondere bei indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

Die Suche soll in jedem Studienregister einzeln und mit einer für das jeweilige Studienregister adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suche soll abgeschlossene, abgebrochene und laufende Studien erfassen. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-B zu dokumentieren.

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Studienregistern die Suche durchgeführt wurde. Begründen Sie dabei Abweichungen von den

oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Die systematische Suche nach relevanten Studien umfasste die Studienregister clinicaltrials.gov, International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP), EU Clinical Trials Register (EU-CTR) sowie PharmNet.Bund (Datenbank „Klinische Prüfungen“). Die Suchstrategie richtete sich nach der Syntax und den Optionen der jeweiligen Suchoberfläche. Pro Register wurden folgende Suchbegriffe verwendet:

- ixekizumab
- Taltz
- LY2439821

Die Suche erfolgte am 05. Dezember 2016 ohne zeitliche Einschränkung. Die detaillierte Suchstrategie findet sich in Anhang 4-B.

4.2.3.4 Selektion relevanter Studien

Beschreiben Sie das Vorgehen bei der Selektion relevanter Studien aus dem Ergebnis der in den Abschnitten 4.2.3.2 und 4.2.3.3 beschriebenen Rechenschritte. Begründen Sie das Vorgehen, falls die Selektion nicht von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt wurde.

Die Auswahl der Treffer erfolgte gemäß des Standardvorgehens bei systematischen Recherchen in folgenden Schritten: Nach Entfernung der Duplikate wurden zunächst die angezeigten Treffer anhand der elektronisch verfügbaren Informationen auf offensichtliche Verletzungen der vorab definierten Einschlusskriterien untersucht (siehe Tabelle 4-2). Treffer, die bereits an dieser Stelle eine eindeutige Verletzung eines oder mehrerer der Einschlusskriterien erkennen ließen, wurden im ersten Selektionsschritt ohne weitere Dokumentation der Gründe für ihre Exklusion ausgeschlossen (Vorselektion).

Im Anschluss wurden die Volltexte der verbleibenden Treffer erneut anhand der Einschlusskriterien hinsichtlich ihrer Relevanz bewertet. Soweit sich in diesem zweiten Selektionsschritt die Notwendigkeit einer Exklusion ergab, wurde die entsprechende Quelle mit Ausschlussgrund dokumentiert. Die Auswahl erfolgte durch zwei unabhängige Gutachter. Diskrepanzen wurden im Konsens gelöst.

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

Zur Bewertung der Aussagekraft der im Dossier vorgelegten Nachweise sollen Verzerrungsaspekte der Ergebnisse für jede eingeschlossene Studie beschrieben werden, und zwar separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt. Dazu sollen insbesondere folgende endpunktübergreifende (A) und endpunktspezifische (B) Aspekte systematisch extrahiert

werden (zur weiteren Erläuterung der einzelnen Aspekte siehe Bewertungsbogen in Anhang 4-F):

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

- Erzeugung der Randomisierungssequenz (*bei randomisierten Studien*)
- Verdeckung der Gruppenzuteilung (*bei randomisierten Studien*)
- zeitliche Parallelität der Gruppen (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)
- Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. Berücksichtigung prognostisch relevanter Faktoren (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)
- Verblindung des Patienten sowie der behandelnden Personen
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des ITT-Prinzips
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

Für randomisierte Studien soll darüber hinaus das Verzerrungspotenzial bewertet und als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Ein niedriges Verzerrungspotenzial liegt dann vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Unter einer relevanten Verzerrung ist zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll nicht für nicht randomisierte Studien erfolgen.

Für die Bewertung eines Endpunkts soll für randomisierte Studien zunächst das Verzerrungspotenzial endpunktübergreifend anhand der unter A aufgeführten Aspekte als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Falls diese Einstufung als „hoch“ erfolgt, soll das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt in der Regel auch als „hoch“ bewertet werden, Abweichungen hiervon sind zu begründen. Ansonsten sollen die unter B genannten endpunktspezifischen Aspekte Berücksichtigung finden.

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ soll nicht zum Ausschluss der Daten führen. Die Klassifizierung soll vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und der Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise dienen. Für nicht randomisierte Studien können für solche Diskussionen einzelne Verzerrungsaspekte herangezogen werden.

Beschreiben Sie die für die Bewertung der Verzerrungsaspekte und des Verzerrungspotenzials eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Das Verzerrungspotenzial der für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogenen Studien wurde sowohl auf Studienebene als auch auf Endpunktebene systematisch untersucht. Die in Anhang 4-F dargelegten Fragestellungen und Kriterien bildeten die Basis der Bewertung des Verzerrungspotenzials. Da die Nutzenbewertung auf RCT beschränkt wurde, wurde im Folgenden nur die für RCT relevante Methodik beschrieben.

Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene:

- Erzeugung der Randomisierungssequenz
- Verdeckung der Gruppenzuteilung
- Verblindung des Patienten sowie des behandelnden Arztes
- Ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- Sonstige Aspekte

Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene:

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des Intention to Treat (ITT)-Prinzips
- Ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- Sonstige Aspekte

Die Bewertungen des Verzerrungspotenzials der Einzelstudien wurden tabellarisch zusammengefasst.

Gemäß VerFO wird das Verzerrungspotenzial als niedrig oder hoch eingestuft. Ein niedriges Verzerrungspotenzial liegt dann vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Unter einer relevanten Verzerrung ist zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern. Für die Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene wird analog verfahren.

Die Vorgehensweise bei der Bewertung des Verzerrungspotenzials für jede Studie und jeden Endpunkt (Operationalisierung) richtete sich nach den Hinweisen der Bewertungsbögen in Anhang 4-F.

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)¹. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-² bzw. STROBE-Statements³ folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

Beschreiben Sie, nach welchen Standards und mit welchen Informationen (Items) Sie das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien in Modul 4 dargestellt haben. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Im vorliegenden Modul 4A wird die in Abschnitt 4.3.1.1.4 für die Nutzenbewertung als relevant identifizierte RHBZ Studie im Teilanwendungsgebiet A auf Basis der Angaben des SAP, des CSP und CSR sowie weiterführender Analysen beschrieben [9-11]. Informationen hinsichtlich des Studiendesigns und der Ergebnisse wurden extrahiert und in den vorgesehenen Tabellen und Modulen des Dossiers dokumentiert.

Die vorgegebenen Tabellen zu Design und Durchführung der RHBZ Studie wurden nach den Vorgaben des CONSORT Statements ausgefüllt (siehe Anhang 4-E).

Der Patientenfluss wird gemäß CONSORT-Flow-Chart dargestellt (siehe Anhang 4-E).

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

Die Ergebnisse der einzelnen Studien sollen in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 in den entsprechenden Unterabschnitten zunächst für jede eingeschlossene Studie separat dargestellt werden. Die Darstellung soll die Charakteristika der Studienpopulationen sowie die Ergebnisse zu allen in den eingeschlossenen Studien berichteten patientenrelevanten

¹ Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ 2010; 340: c332.

² Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. Am J Publ Health 2004; 94(3): 361-366.

³ Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. Ann Intern Med 2007; 147(8): 573-577.

Endpunkten (Verbesserung des Gesundheitszustands, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verlängerung des Überlebens, Verringerung von Nebenwirkungen, Verbesserung der Lebensqualität) umfassen. Anforderungen an die Darstellung werden in den Unterabschnitten beschrieben.

Benennen Sie die Patientencharakteristika und patientenrelevanten Endpunkte, die in den relevanten Studien erhoben wurden. Begründen Sie, wenn Sie von den oben benannten Vorgaben abgewichen sind. Beschreiben Sie für jeden Endpunkt, warum Sie ihn als patientenrelevant einstufen, und machen Sie Angaben zur Validität des Endpunkts (z. B. zur Validierung der eingesetzten Fragebögen). Geben Sie für den jeweiligen Endpunkt an, ob unterschiedliche Operationalisierungen innerhalb der Studien und zwischen den Studien verwendet wurden. Benennen Sie die für die Bewertung herangezogene(n) Operationalisierung(en) und begründen Sie die Auswahl. Beachten Sie bei der Berücksichtigung von Surrogatendpunkten Abschnitt 4.5.4.

Die für die Nutzenbewertung als relevant identifizierte RHBZ Studie (siehe Abschnitt 4.3.1.1.4) wird bezüglich Dauer, Patientenfluss, Ort und Zeitraum der Durchführung sowie der primären und sekundären Endpunkte beschrieben. Darüber hinaus werden die Ixekizumab-Therapie und die beiden Vergleichstherapien der RHBZ Studie dargestellt.

Für Details des Designs der RHBZ Studie, siehe Abschnitt 4.3.1.2.1.

Zur Charakterisierung der untersuchten Patientenpopulation werden sowohl demografische als auch krankheitsspezifische Daten betrachtet:

Demografische Daten:

- Alter
- Geschlecht
- Ethnische Zugehörigkeit
- Gewicht
- Body Mass Index

Krankheitsspezifische Daten:

- Dauer der Psoriasis-Erkrankung
- Baseline PASI Score
- Baseline DLQI Total Score
- Vorbehandlung mit mindestens einer Psoriasis Therapie (topische und/oder Phototherapie)

Interventionen

Als ZVT wurden mit Fumarsäureestern und Methotrexat die beiden Arzneimittel aus der Liste des G-BA mit möglichen ZVT für das Teilanwendungsgebiet A ausgewählt, die im deutschen Versorgungsalltag eine zentrale Rolle spielen. Die Konformität des Einsatzes von Fumarsäureestern und Methotrexat mit den Anforderungen der entsprechenden Fachinformationen wird in Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben.

Patientenrelevante Endpunkte

Zum Zeitpunkt der Dossiererstellung stehen die Daten der im CSP präspezifizierten, primären Analyse zu Woche 24 zur Verfügung.

Folgende patientenrelevante Endpunkte zu den Zielgrößen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie zur Sicherheit werden im vorliegenden Modul 4A berichtet (Endpunkte in kursiver Schrift dienen der Unterstützung der Endpunkte zur Nutzenableitung [normal gedruckt]; Sternchen zeigen post-hoc geplante Endpunktanalysen an):

Mortalität

- Gesamtmortalität

Morbidität

- Endpunkte ermittelt anhand des PASI:
 - *Veränderung des PASI Scores von Baseline bis Woche 24 (modified Baseline observation carried forward [mBOCF])*
 - Anteil der Patienten mit einer PASI-Reduktion in Woche 24 getrennt nach PASI 75, PASI 90 und PASI 100 (non responder imputation [NRI])
 - *Zeit bis zum erstmaligen Erreichen eines PASI 75, PASI 90 und PASI 100 (Kaplan-Meier/Cox Modell)*

- Veränderung des prozentualen Anteils der betroffenen Körperoberfläche (BSA) von Baseline bis Woche 24 (mBOCF)
- Endpunkte ermittelt anhand des NRS Scores für Juckreiz:
 - *Veränderung des NRS Scores für Juckreiz von Baseline bis Woche 24 (mBOCF)*
 - Anteil der Patienten mit einer Reduktion des NRS Scores für Juckreiz um ≥ 4 Punkte in Woche 24 (NRI)
 - *Zeit bis zum erstmaligen Erreichen einer Reduktion des Juckreizes um ≥ 4 Punkte (Kaplan-Meier/Cox Modell)**
- Veränderung des VAS Scores für Hautschmerzen von Baseline bis Woche 24 (mBOCF)
- Endpunkte zur Gesichts- und Hals-Beteiligung:
 - Anteil der Patienten mit Erreichen einer Erscheinungsfreiheit von Gesicht und Hals in Woche 24 (NRI)
 - *Zeit bis zum erstmaligen Erreichen einer Erscheinungsfreiheit von Gesicht und Hals (Kaplan-Meier/Cox Modell)**
- Endpunkte zur Beteiligung des Genitalbereichs:
 - Anteil der Patienten mit Erreichen einer Erscheinungsfreiheit im Genitalbereich in Woche 24 (NRI)
 - *Zeit bis zum erstmaligen Erreichen einer Erscheinungsfreiheit im Genitalbereich (Kaplan-Meier/Cox Modell)**
- Endpunkte ermittelt anhand des Nail Assessment in Psoriasis and Psoriatic Arthritis (NAPPA):
 - Veränderung des NAPPA-CLIN Scores für psoriatische Nagelbeteiligung von Baseline bis Woche 24 (mBOCF)
 - NAPPA-PBI Score für das Erreichen eines patientenrelevanten Therapienutzens bezogen auf die psoriatische Nagelbeteiligung in Woche 24 (LOCF)

- Endpunkte ermittelt anhand des Patient Benefit Index (PBI):
 - *PBI Score für das Erreichen eines patientenrelevanten Therapienutzens in Woche 24 getrennt nach Domänen und Gesamtscore (LOCF)*
 - Anteil der Patienten mit Erreichen eines patientenrelevanten minimalen Therapienutzens (PBI Gesamtscore ≥ 1) in Woche 24 (LOCF)
 - *Zeit bis zum erstmaligen Erreichen eines patientenrelevanten minimalen Therapienutzens (PBI Gesamtscore ≥ 1) (Kaplan-Meier/Cox Modell)**
- Veränderung des EQ-5D VAS Scores von Baseline bis Woche 24 (mBOCF)

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

- Endpunkte ermittelt anhand des SF-36:
 - *Veränderung der SF-36 Scores für gesundheitsbezogene Lebensqualität von Baseline bis Woche 24 (mBOCF)*
 - Anteil der Patienten mit Verbesserung des SF-36 Scores im PCS ($\geq 2,5$) bzw. MCS ($\geq 3,0$) für gesundheitsbezogene Lebensqualität in Woche 24 (NRI; Details zu den Trennwerten [Minimal Important Difference; MID], siehe folgende Abschnitte)
 - *Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung des SF 36 Scores im PCS ($\geq 2,5$) bzw. MCS ($\geq 3,0$) für gesundheitsbezogene Lebensqualität (Kaplan-Meier/Cox Modell)**
- Endpunkte ermittelt anhand des Dermatology Life Quality Index (DLQI):
 - *Veränderung des DLQI Scores für krankheitsspezifische gesundheitsbezogene Lebensqualität von Baseline bis Woche 24 (mBOCF)*
 - Anteil der Patienten mit Erreichen nicht oder kaum beeinträchtigter krankheitsspezifischer gesundheitsbezogener Lebensqualität (DLQI 0 oder 1) in Woche 24 (NRI)
 - *Zeit bis zum erstmaligen Erreichen nicht oder kaum beeinträchtigter krankheitsspezifischer gesundheitsbezogener Lebensqualität (DLQI 0 oder 1) (Kaplan-Meier/Cox Modell)**
- Veränderung des NAPPA-QoL Global Scores von Baseline bis Woche 24 für krankheitsspezifische gesundheitsbezogene Lebensqualität bezogen auf die psoriatische Nagelbeteiligung (mBOCF)

Sicherheit

- Anteil der Patienten mit unerwünschten Ereignissen bis Woche 24 getrennt nach UE, SUE sowie Abbruch der Behandlung wegen UE
- Anteil der Patienten mit AESI (Häufigkeit ≥ 4 Patienten in jeglichem Behandlungsarm) bis Woche 24. Zusätzlich zu den AESI wurden gastrointestinale und nephrologische UE nach konsolidierten Begriffen ausgewertet (Häufigkeit ≥ 4 Patienten in jeglichem Behandlungsarm).

Erläuterung zu den Endpunkten, den verwendeten Messinstrumenten sowie zur Patientenrelevanz der Endpunkte

Der Begriff der Patientenrelevanz beschreibt „wie ein Patient fühlt, seine Funktionen und Aktivitäten wahrnehmen kann oder ob er überlebt“ [8]. Patientenrelevante Zielgrößen sind insbesondere die gesundheitsbezogene Lebensqualität, die Morbidität sowie die Mortalität [8]. Die im vorliegenden Dossier vorgestellten Endpunkte sind im Anwendungsgebiet hinsichtlich der Patientenrelevanz etabliert. Diese stellt sich für die selektierten Endpunkte zur vorliegenden Bewertung des medizinischen (Zusatz-)Nutzens im Einzelnen wie folgt dar:

Mortalität

Die Gesamtmortalität ist sowohl durch den G-BA als auch das IQWiG als patientenrelevanter Endpunkt bei der Nutzenbewertung von medikamentösen Interventionen akzeptiert [2, 8].

In der RHBZ Studie bildet die Gesamtmortalität die Todesfälle jeglicher Ursache ab, welche ab dem Zeitpunkt der Randomisierung berichtet wurden.

Die Anzahl der Todesfälle wurde im Rahmen der Sicherheitsanalyse in der Safety Population wie folgt ausgewertet:

- jegliche Todesfälle, die während der Teilnahme an der Studie aufgetreten sind;
- jegliche Todesfälle, die aufgetreten sind, nachdem der Patient die Studie verlassen hatte (nach Abbruch oder Abschluss), wenn der Tod
 - die Folge eines während der Studie ausgelösten Prozesses war, unabhängig davon, wann er tatsächlich auftrat; oder
 - während der Nachbeobachtungsperiode nach Abbruch der Studienmedikation auftrat (Nachbeobachtungsperiode = für mindestens zwölf Wochen nach der letzten Visite der Behandlungsperiode oder der Visite bei vorzeitiger Beendigung der Studie) [9].

Morbidität

Psoriasis Area and Severity Index (PASI)

Endpunkte zum PASI werden vom G-BA als patientenrelevant anerkannt [2, 12].

Der PASI ist ein Instrument zur Quantifizierung der Ausdehnung und des Schweregrades der Psoriasis; die Änderung des PASI über die Zeit dient zudem der Bestimmung des Behandlungserfolges. Er ist das am häufigsten eingesetzte, allgemein anerkannte, validierte, klinische Messinstrument zur Erfassung des Schweregrades der Psoriasis-Erkrankung und wird durch den Prüfarzt bzw. behandelnden Dermatologen erhoben.

Der PASI stellt den Goldstandard in klinischen Studien dar [13].

Der PASI integriert die Ausprägung (Intensität) der drei Plaque-Merkmale Rötung, Schichtdicke und Schuppung mit der Ausdehnung der von diesen Merkmalen betroffenen Körperoberflächen, jeweils separat nach vier anatomischen Regionen, d.h. Kopf/Hals, Arme, Rumpf und Beine [10].

Die Ausprägung der Symptome Rötung, Schuppung und Plaquedicke wird auf einer Skala von 0–4 Punkten bewertet (0 = keine, 1 = leicht, 2 = moderat, 3 = schwer, 4 = sehr schwer). Die Ausdehnung der betroffenen Körperoberfläche, getrennt nach der jeweiligen Körperregion, wird in insgesamt sieben Stufen unterteilt (die Angabe in Prozent bezieht sich auf den Anteil der betroffenen Körperoberfläche: Score = 0 für 0%; Score = 1 für 1%–9%; Score = 2 für 10%–29%; Score = 3 für 30%–49%; Score = 4 für 50%–69%; Score = 5 für 70%–89%; Score = 6 für 90%–100%) [9].

Die erhobenen Einzelscores werden wie folgt zum PASI Score verrechnet:

$$\text{PASI Score} = 0,1 \times (R_h + T_h + S_h) \times A_h + 0,2 \times (R_u + T_u + S_u) \times A_u + 0,3 \times (R_t + T_t + S_t) \times A_t + 0,4 \times (R_l + T_l + S_l) \times A_l$$
; wobei

- R_h, R_u, R_t, R_l die Ausprägung der Rötung an Kopf/Hals, Armen, Rumpf bzw. Beinen wiedergibt,
- T_h, T_u, T_t, T_l die Ausprägung der Schichtdicke an Kopf/Hals, Armen, Rumpf bzw. Beinen wiedergibt,
- S_h, S_u, S_t, S_l die Ausprägung der Schuppung an Kopf/Hals, Armen, Rumpf bzw. Beinen wiedergibt,
- A_h, A_u, A_t, A_l das Ausmaß der betroffenen Körperoberfläche an Kopf/Hals, Armen, Rumpf bzw. Beinen wiedergibt.

Der Definitionsbereich des PASI Scores reicht von 0 bis 72, wobei ein höherer Wert ein schwereres Krankheitsbild anzeigt [14, 15].

Bislang existieren keine allgemein akzeptierten Definitionen für die Bewertung des Psoriasis Schweregrads. Weltweit werden der PASI oder die BSA als Hauptkriterium für die Schweregradeinteilung herangezogen, auch wenn sich die Schwellenwerte zum Teil Länder abhängig unterscheiden. In Deutschland ist seit 2007 gemäß Leitlinie zur Abgrenzung der leichten von der mittelschweren bis schweren Psoriasis ein Schwellenwert von 10 für den PASI bzw. BSA angegeben [16]. Eine Differenzierung innerhalb der mittelschweren bis schweren Psoriasis wird in der medizinischen Versorgung nicht vorgenommen, kann aber für wissenschaftliche Fragestellungen im Rahmen klinischer Studien eine Rolle spielen. Hier wird häufig ein PASI von 20 als Schwellenwert für die Einordnung als schwere Psoriasis zugrunde gelegt [13, 17, 18].

In der aktuellen deutschen S3-Leitlinie aus dem Jahr 2011 sind Therapieziele genannt, welche der Überprüfung des Behandlungserfolgs dienen. Von zentraler Bedeutung für den Therapierfolg ist hierbei das Ausmaß der Reduktion des PASI Scores im Verlauf der Therapie. So ist „[...] das grundsätzliche Ziel jeder Therapie die Erscheinungsfreiheit, das heißt die Abwesenheit von kutanen Symptomen der Psoriasis. Jedoch kann dieses Ziel derzeit, realistisch betrachtet, nicht bei allen Patienten erreicht werden [...]“ [16]. Deshalb orientiert sich die Leitlinie an einem PASI 50- und PASI 75-Ansprechen, um eine Therapie zu bewerten.

PASI 75, also ein um $\geq 75\%$ reduzierter PASI Score im Vergleich zu Therapiebeginn, stellt laut Leitlinie den derzeit gültigen Standard für eine erfolgreiche Behandlung dar (weitere Ausführungen zur Entwicklung von Behandlungszielen siehe Modul 3A).

Betroffene Körperoberfläche (BSA)

Endpunkte zur BSA werden vom G-BA als patientenrelevant anerkannt [2, 12].

Die BSA gibt den Prozentsatz der von Psoriasis betroffenen Körperoberfläche an. Die Bestimmung der BSA ist – neben dem PASI – in Europa die am häufigsten angewendete Methode zur Bestimmung des klinischen Schweregrades der Psoriasis durch den behandelnden Hautarzt [19].

Der prozentuale Anteil der durch die Psoriasis-Erkrankung betroffenen Hautstellen wird auf einer kontinuierlichen Skala von 0% (keine Hautstelle betroffen) bis 100% (Haut vollständig betroffen) geschätzt. Dabei gilt die Annahme, dass 1% der Körperoberfläche näherungsweise der Handinnenfläche des Patienten (inklusive Finger und Daumen) entspricht [20], wobei die Flächen mehrerer betroffener Areale addiert werden. Eine Abnahme der BSA entspricht einer Verbesserung hinsichtlich der betroffenen Körperoberfläche.

Juckreiz Numeric Rating Scale (NRS)

Endpunkte zur dermalen Symptomatik, wozu auch der Juckreiz zu rechnen ist, werden vom G-BA als patientenrelevant anerkannt [2, 21].

Die Juckreiz NRS ist ein validiertes, zuverlässiges und sensibles Messinstrument zur Selbstbeurteilung des Juckreizes durch den Patienten [22]. Die Patienten geben durch

Einkreisen eines ganzzahligen Wertes auf einer horizontalen numerischen Skala (NRS) von 0 (kein Juckreiz) bis 10 (schlimmster vorstellbarer Juckreiz) den stärksten Juckreiz der letzten 24 Stunden an. Eine niedrige Punktzahl spiegelt dementsprechend eine niedrige Schwere eines Juckreizes wider. Eine Reduktion um mindestens vier Punkte (≥ 4 Punkte; MID) in der Juckreiz NRS wird in der Literatur als klinisch relevante Verringerung des Juckreizes beschrieben [22].

Die Validierung der Juckreiz NRS erfolgte in enger Abstimmung mit den regulatorischen Behörden nach strengen Kriterien [23]: Die Methodik und Evidenz zur Validierung der Juckreiz NRS wurde als ausreichend befunden, um die psychometrischen Eigenschaften der Juckreiz NRS im Zusammenhang mit dem beabsichtigten Verwendungszweck bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis zu unterstützen. Die regulatorischen Behörden bestätigten daher die Verlässlichkeit, Validität und Sensitivität („responsiveness“) der Juckreiz NRS [23]. Dementsprechend finden die Ergebnisse zur Juckreiz NRS aus dem Ixekizumab Entwicklungsprogramm Eingang in Abschnitt 5.1 der Fachinformation [1].

Von den krankheitsspezifischen Symptomen tritt der Juckreiz am häufigsten auf und wird von den Patienten oftmals als die störendste Komponente der Psoriasis-Erkrankung empfunden [24, 25]. Mehr als zwei Drittel der Patienten leiden unter dem Jucken [26]. Dabei kann sich der Juckreiz negativ auf Schlaf, Stimmung, Konzentrationsfähigkeit, Libido und Appetit auswirken [27, 28]. Die Häufigkeit des Auftretens des Juckreizes korreliert mit der vom Patienten selbst beurteilten Krankheitsschwere: in einer Umfrage-basierten Querschnittsstudie berichteten etwa doppelt so viele Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Psoriasis ein häufiges Auftreten des Juckreizes im Vergleich zu Patienten mit leichter Psoriasis (79,1% vs. 43,1%) [24]. Leiden Patienten unter starkem Juckreiz, so wurde der Linderung des Juckreizes eine ebenso hohe Bedeutung wie der Reduktion der Plaques zugeordnet [29].

Hautschmerzen Visual Analogue Scale (VAS)

Endpunkte zur dermalen Symptomatik, wozu auch die Hautschmerzen zu rechnen sind, werden vom G-BA als patientenrelevant anerkannt [2, 21].

Bei der auf dem Konzept der visuellen Analogskala (VAS) basierenden Hautschmerzen VAS (Skin Pain VAS) handelt es sich um ein Instrument zur Messung der Gesamtschwere des Hautschmerzes bei Psoriasis durch den Patienten selbst [22]. Die Hautschmerzen VAS zeigt die Einschätzung dieser Empfindungen an, indem der Patient die Gesamtschwere der Hautschmerzen zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt auf einer Skala (100 Millimeter lange horizontale Linie mit verbalen Anker an beiden Enden) von 0 (keine Hautschmerzen) bis 100 (stärkste vorstellbare Hautschmerzen) mittels Platzierung einer einzelnen Markierung auf der horizontalen Skala angibt [10].

Mehr als ein Viertel der Patienten mit Psoriasis empfinden Hautschmerzen. Wie in einer Studie von Ljosaa et al. an 139 Patienten mit Psoriasis gezeigt, bewegte sich die durchschnittliche Intensität der Hautschmerzen in einem mittelschweren Bereich (4,4 Punkte auf einer 10 Punkte-NRS), wobei Schmerz und Unbehagen sehr häufig auftraten und stärker waren als bislang angenommen [25, 30].

Gesichts- und Hals-Beteiligung sowie Beteiligung des Genitalbereichs

Endpunkte zu den von Psoriasis betroffenen Körperregionen werden vom G-BA als patientenrelevant anerkannt [2, 21].

Die Erhebung der von der Psoriasis betroffenen Körperareale im Gesichts- und Halsbereich sowie im Genitalbereich erfolgte im Zuge der Erhebung des prozentualen Anteils der betroffenen Körperoberfläche (BSA) mittels binärer Fragen durch einen verblindeten Endpunkterheber. Dabei wurden folgende mit „Ja“ oder „Nein“ zu beantwortende Fragen adressiert:

- „Weist der Patient eine sichtbare Psoriasis im Gesicht und/ oder am Hals auf?“
- „Weist der Patient eine Psoriasis im Genitalbereich auf?“

Der Genitalbereich beinhaltete bei Frauen die großen (äußeren) Schamlippen (behaart), die kleineren (inneren) Schamlippen sowie den Damm und bei Männern die Glans Penis, den Penisschaft sowie den Hodensack [10].

Eine Verbesserung wurde definiert, wenn zu Baseline mit „ja“ geantwortet wurde und bei der Analyse-relevanten Visite mit „nein“.

Eine bestehende Psoriasis im Gesicht, am Hals und im Genitalbereich ist von besonderer Bedeutung für die Patienten, da der Befall dieser Körperregionen ein hohes Potenzial für Stigmatisierung und/oder psychologischen Dysstress birgt. Es ist davon auszugehen, dass eine Ausprägung der Psoriasis-Erkrankung in diesen Regionen die Lebensqualität des Patienten stark beeinflusst [31]. Diesem Umstand wird auch in der deutschen Leitlinie sowie einem europäischen Konsensus-Dokument Rechnung getragen [19]. Da der Befall von sichtbaren Körperregionen wie Kopf, Hals und Fingernägeln und der Befall der Genitalien als besonders schwerwiegend für die Patienten bewertet wird, führt er beispielsweise bei nach PASI mild betroffenen Patienten zu einer höheren Klassifizierung des Schweregrads, also einer mittelschweren bis schweren Erkrankung [32]. Diese Körperregionen gelten zudem in der Therapie der Psoriasis als schwerer behandelbar [33].

Nail Assessment in Psoriasis and Psoriatic Arthritis (NAPPA)

Endpunkte zu Begleitsymptomen, zu denen auch die psoriatische Nagelbeteiligung zu rechnen ist, werden vom G-BA als patientenrelevant anerkannt [2, 33].

Beim NAPPA handelt es sich um ein validiertes Messinstrument, um sowohl die patientenseitigen Behandlungsziele und deren Erreichen, als auch das klinische Ausmaß der psoriatischen Nagelbeteiligung sowie deren Einfluss auf die Lebensqualität zu erheben [34].

Das NAPPA-Messinstrument besteht aus insgesamt drei Komponenten: einem Fragebogen zur Erhebung der Lebensqualität (NAPPA-QoL), der vom Patienten auszufüllen ist, einem Patientennutzeninstrument (NAPPA-PBI), ebenfalls vom Patienten auszufüllen, sowie dem

NAPPA-CLIN, einem klinischen Score, der durch den Prüfarzt bzw. einen Endpunkterheber ausgefüllt wird.

Der NAPPA-CLIN berücksichtigt ausschließlich den am wenigsten und den am stärksten betroffenen Nagel an beiden Händen und beiden Füßen zur Erhebung des Schweregrads der Psoriasis an den Nägeln. Der Wertebereich des NAPPA-CLIN reicht von 0 (kein Nagelbefall) bis 32 (schlimmster Nagelbefall). Jeder Nagel wird in vier Quadranten eingeteilt, die jeweils vorhandenen Läsionen von Nagelmatrix und Nagelmatrix werden getrennt gezählt. Jeder Quadrant eines Nagels kann 2 Punkte zur Maximalpunktzahl beitragen. Der NAPPA-CLIN wird durch den behandelnden Dermatologen bzw. einer Assistenzkraft ausgefüllt.

Der NAPPA-PBI ist ein zweiteiliger Fragebogen mit je 24 Items zur Messung der Wichtigkeit von Nagel-bezogenen Behandlungszielen vor Therapiebeginn (NAPPA-PBI, Teil 1) sowie des patientenrelevanten Nutzens der Behandlung während der fortlaufenden Therapie bzw. zum Therapieende (NAPPA-PBI, Teil 2) auf einer Likert-Skala von 0-4. Hieraus errechnet sich ein gewichteter Gesamtscore („global Score“), der Werte zwischen 0 (kein Nutzen für den Patienten) und 4 (höchstmöglicher Nutzen für den Patienten) annehmen kann. Falls mehr als 25% der Itempaare unbeantwortet sind, kann der Gesamtscore nicht berechnet werden [34].

Die dritte Fragebogenkomponente, der NAPPA-QoL, ist im Weiteren unter dem Punkt gesundheitsbezogene Lebensqualität dargestellt.

Die Manifestation der Psoriasis an sichtbaren Körperregionen einschließlich der Nägel stellt eine besondere Belastung für die Patienten dar, welche wiederum die Lebensqualität beträchtlich vermindern kann [35]. Diese Region gilt zudem in der Therapie der Psoriasis als schwerer behandelbar [33]. Tritt ein Nagelbefall auf, so bedeutet dies für die betroffenen Psoriasis-Patienten einen zusätzlichen Leidensdruck. Neben der funktionellen Beeinträchtigung und damit verbundenen Schmerzen sind häufig auch psychische Belastungen sowie gesellschaftliche Stigmatisierung assoziiert, da die betroffenen Stellen nicht vollständig verdeckt werden können [36]. Mehr als die Hälfte der betroffenen Patienten empfindet den Nagelbefall als schmerzhaft. Auch fühlen sich viele Patienten durch die Nageldeformationen in ihren Alltagsaktivitäten sowie den beruflichen Aktivitäten funktionell stark eingeschränkt [37]. Das europäische Konsensus-Dokument zur Definition der Behandlungsziele bei mittelschwerer bis schwerer Psoriasis nimmt hierzu Stellung: so wird die Nagel-Psoriasis aufgrund der damit verbundenen besonderen Belastungen als ein zusätzliches Kriterium aufgeführt, welches zu einer mittelschweren bis schweren Klassifikation auch bei niedrigem PASI oder BSA führen kann [32].

Patient Benefit Index (PBI)

Beim Patient Benefit Index (PBI) handelt es sich um einen validierten, durch den Patienten selbst auszufüllenden, zweiteiligen Fragebogen zum patientenrelevanten Therapienutzen [38, 39].

Der Fragebogen enthält 24 Items der einzelnen Therapieziele, welche durch den Patienten auf einer 5-Punkte-Skala von 0 (gar nicht wichtig) bis 4 (sehr wichtig) oder der Möglichkeit „betrifft mich nicht“ zu bewerten sind. Vor Therapiebeginn wird der Patient nach der persönlichen Wichtigkeit einzelner Behandlungsziele befragt (Patient Needs Questionnaire [PNQ]). Hierin bilden sich also die persönlichen Präferenzen des Patienten in Bezug auf den therapeutischen Nutzen ab.

Nach der Therapie wird das Erreichen dieser Therapieziele abgefragt (Patient Benefit Questionnaire [PBQ]), ob die Behandlung von 0 „gar nicht geholfen“ bis 4 „sehr geholfen“ hat (inkl. Möglichkeit „betrifft mich nicht“) [38, 39].

Der PBI Gesamtscore integriert die erreichten Nutzwerte entsprechend ihrer durch den Patienten gewichteten Relevanz und wird nach folgender Formel für jeden Patienten individuell ermittelt:

$$PBI = \sum_{i=1}^k \frac{PNQ_i}{\sum_{i=1}^k PNQ_i} PBQ_i$$

Der PBI Gesamtscore kann Werte von 0 (kein patientenrelevanter Therapienutzen) bis 4 (maximal möglicher patientenrelevanter Therapienutzen) annehmen.

Für Patienten mit einem PBI Gesamtscore ≥ 1 liegt ein zumindest minimaler patientenrelevanter Therapienutzen vor (MID) [40].

Der PBI Gesamtscore lässt sich zudem in fünf Subskalen untergliedern, welche verschiedene Dimensionen des Behandlungsnutzens abbilden (in Klammern jeweils die Anzahl der Items): Verminderung sozialer Beeinträchtigungen (6), Verminderung psychologischer Beeinträchtigungen (5), Verminderung der Beeinträchtigungen während der Behandlung (4), Verminderung physischer Beeinträchtigungen (5) sowie Zuversicht auf Heilung (3) [41].

EQ-5D Visual Analogue Scale (VAS)

Endpunkte zum Gesundheitszustand werden vom G-BA als patientenrelevant anerkannt [21].

Der EQ-5D-5L + Ergänzung (im Folgenden kurz: EQ-5D) ist ein etablierter, validierter indikationsübergreifender Patientenfragebogen, der zur Messung der generischen gesundheitsbezogenen Lebensqualität, spezifisch des Gesundheitszustandes, eingesetzt wird und aus zwei Komponenten besteht: den EQ-5D Utility Items und der EQ-5D VAS. In der Nutzenbewertung zum Wirkstoff Secukinumab konstatiert das IQWiG, dass der EQ-5D-Index einen aggregierten Nutzwert darstellt, der nicht als eigentlicher Nutzwertparameter interpretiert werden kann und folglich ungeeignet ist, um eine Aussage in Bezug auf den Gesundheitszustand zu treffen [42]. Der G-BA widersprach dieser Einschätzung nicht [21]. Demzufolge wird im vorliegenden Dossier lediglich die seitens des IQWiG akzeptierte EQ-5D VAS dargestellt [42]. Diese beinhaltet die Bewertung der Lebensqualität durch den

Patienten auf einer visuellen Analogskala (VAS), wobei die Skala von „schlechtester vorstellbarer Gesundheitsstatus“ (0 mm) bis „bester vorstellbarer Gesundheitsstatus“ (100 mm) reicht. Ein hoher Wert auf der VAS entspricht einem besseren Gesundheitszustand.

Zur Effektschätzung wird die standardisierte Mittelwertdifferenz in Form des Hedges' g herangezogen.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität werden vom G-BA als patientenrelevant anerkannt [2, 21].

Zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität werden zum einen generische, indikationsunabhängige, zum anderen krankheitsspezifische Messinstrumente verwendet. Die Lebensqualität lässt somit Rückschlüsse über den Nutzen medizinischer Interventionen aus der Sicht des Patienten zu. Im vorliegenden Dossier wurde die gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des generischen Fragebogens SF-36, sowie der krankheitsspezifischen gesundheitsbezogenen Fragebögen DLQI und NAPPA-QoL erhoben, wie durch den G-BA im Beratungsgespräch nahegelegt wurde [2].

SF-36 – Gesundheitsbezogene Lebensqualität (generisch)

Endpunkte ermittelt anhand des SF-36 zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität werden vom G-BA als patientenrelevant anerkannt [2, 43].

Der SF-36 ist ein validierter, generischer Patientenfragebogen zur Selbstbeurteilung der Lebensqualität. Im Rahmen der RHBZ Studie wurde die SF-36 Acute Version verwendet, welche auf einem 1-wöchigen Erinnerungszeitraum basiert. Der Fragebogen besteht aus acht Domänen mit 36 Items: diese beinhalten die allgemeine Gesundheitswahrnehmung (5 Items), die emotionale Rollenfunktion (3 Items), die körperliche Funktionsfähigkeit (10 Items), die körperliche Rollenfunktion (4 Items), den körperlichen Schmerz (2 Items), das psychische Wohlbefinden (5 Items), die soziale Funktionsfähigkeit (2 Items) und die Vitalität (4 Items). Die acht Dimensionen können zudem in zwei Summenscores, die jeweils vier Domänen zusammenfassen, aufgeteilt werden: Summenscore körperliche Gesundheit (Physical Component Summary [PCS]) und Summenscore psychische Gesundheit (Mental Component Summary [MCS]).

Dabei umfasst der Summenscore körperliche Gesundheit die Domänen der körperlichen Funktionsfähigkeit, der körperlichen Rollenfunktion, des körperlichen Schmerzes sowie der allgemeinen Gesundheitswahrnehmung. Der Summenscore psychische Gesundheit umfasst die Domänen Vitalität, soziale Funktionsfähigkeit, emotionale Rollenfunktion sowie psychisches Wohlbefinden. Insgesamt kann bei den Domänen- und Summenscores eine Punktzahl zwischen 0-100 Punkten erreicht werden, wobei eine niedrigere Punktzahl eine schlechtere Lebensqualität anzeigt. Demzufolge entspricht eine Zunahme der SF-36 Scores einer Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.

Für die Auswertung des Anteils der Patienten mit einer Verbesserung der SF-36 Scores wurden folgende Trennwerte (MID) zugrunde gelegt [44]:

- Summenscore psychische Gesundheit (MCS): $\geq 3,0$ Punkte.
- Summenscore körperliche Gesundheit (PCS) $\geq 2,5$ Punkte.

Dermatology Life Quality Index (DLQI)

Endpunkte ermittelt anhand des DLQI zur krankheitsspezifischen gesundheitsbezogenen Lebensqualität werden vom G-BA als patientenrelevant anerkannt [2, 21].

Der validierte DLQI stellt ein krankheitsspezifisches und weitläufig genutztes Instrument für die Erhebung der Lebensqualität bei dermatologischen Patienten ab einem Alter von 16 Jahren dar [45]. Der DLQI besteht aus zehn Fragen (Items), bezogen auf die empfundenen Beeinträchtigungen in den vergangenen sieben Tagen, die vom Patienten selbst beantwortet werden [46]. Der DLQI bildet sechs Domänen ab: Symptome und Befinden (max. 6 Punkte), tägliche Aktivitäten (max. 6 Punkte), Freizeit (max. 6 Punkte), Arbeit und Schule (max. 3 Punkte), persönliche Beziehungen (max. 6 Punkte) sowie Behandlung (max. 3 Punkte). Als Antwortmöglichkeiten stehen dabei folgende Optionen zur Verfügung: „überhaupt nicht“ (= 0 Punkte), „ein bisschen“ (= 1 Punkt), „ziemlich“ (= 2 Punkte) und „sehr“ (= 3 Punkte). Abweichend vom zuvor erklärten Schema ist in der siebten Frage („Hat Ihre Hauterkrankung in den vergangenen sieben Tagen dazu geführt, dass Sie Ihrer beruflichen Tätigkeit nicht nachgehen oder nicht studieren konnten?“) eine binäre Auswahlmöglichkeit („ja“ [3 Punkte] bzw. „nein“ mit nachfolgender Abstufung „ziemlich“, „ein bisschen“, „überhaupt nicht“) gegeben. Zusätzlich ist bei einigen Fragen die Option „Frage betrifft mich nicht“ (engl. „not relevant“) möglich (Übersetzung der einzelnen Punkte siehe: [47]). Eine unbeantwortete bzw. mit „nicht zutreffend“ beantwortete Frage resultiert ebenfalls in einer Bewertung von 0 Punkten. Die Antwort „nicht zutreffend“ wirkt sich also nicht negativ auf den DLQI Total Score aus.

Der DLQI Total Score berechnet sich durch die Aufsummierung der in jeder Domäne erzielten Punkte und kann Werte zwischen 0 Punkten und 30 Punkten annehmen. Je höher die errechnete Punktzahl, desto stärker ist die krankheitsspezifische gesundheitsbezogene Lebensqualität beeinträchtigt [48].

Als optimales Therapieziel ist ein DLQI Total Score von 0 oder 1 Punkt anzustreben, der anzeigt, dass die Lebensqualität durch die Hauterkrankung kaum oder nicht (mehr) beeinträchtigt ist [48, 49].

Nail Assessment in Psoriasis and Psoriatic Arthritis – Quality of Life (NAPPA-QoL)

Endpunkte zur krankheitsspezifischen gesundheitsbezogenen Lebensqualität ermittelt anhand des NAPPA-QoL werden vom G-BA als patientenrelevant anerkannt [2, 21].

Beim NAPPA-QoL handelt es sich um einen validierten, nagelspezifischen Fragebogen mit 20 Fragen, welcher die spezifische Beeinträchtigung der Lebensqualität bei Nagelpsoriasis an

Händen und/oder Füßen in der vergangenen Woche erhebt und vom Patienten selbst ausgefüllt wird [34]. Die einzelnen Fragen werden dabei in drei Subskalen unterteilt: Zeichen (Nagelstatus) mit sechs Fragen, Stigma (Auswirkung der Nagelpsoriasis hinsichtlich Stigmatisierung und emotionalem Zustand) sowie Alltagsleben (Auswirkungen der Nagelpsoriasis auf das tägliche Leben) mit je sieben Fragen.

Die Patienten bewerten die Intensität ihrer Nagelpsoriasis-assoziierten Beschwerden (z.B. Juckreiz an den Fingern/Zehen) anhand einer fünf Punkte Likert-Skala mit den folgenden Antwort-Optionen (Punkte): gar nicht (0), etwas (1), mäßig (2), ziemlich (3) und sehr (4). Die Punktzahl für jede Subskala errechnet sich aus dem Durchschnitt der einzelnen Items. Der Gesamtscore ermittelt sich aus dem Durchschnitt aller Items. Falls mehr als 25% der Items einer der Subskalen oder des Gesamtscores fehlen, wurden diese für einen Patienten nicht berechnet.

Der NAPPA-QoL Global Score korreliert deutlich mit den Scores anderer Lebensqualitätsmessinstrumente (z.B. EQ-5D); die interne Konsistenz ist gut [34].

Sicherheit

Die Patientenrelevanz von Sicherheitsendpunkten ist seitens des G-BA anerkannt und gefordert, um eine Nutzen-Schaden-Abwägung vorzunehmen [2].

Definition der Sicherheitsvariablen

Unerwünschte Ereignisse

Ein unerwünschtes Ereignis (UE) wurde definiert als jedes auftretende, nicht beabsichtigte Ereignis oder jedwede Verschlechterung eines existierenden medizinischen Zustands eines Patienten nach Unterzeichnung der Einverständniserklärung; ein solches UE steht nicht zwangsläufig in kausalem Zusammenhang mit dem Arzneimittel. Ein UE kann daher jegliches unbeabsichtigte und unerwartete Anzeichen (z.B. abnormale Laborwerte), Symptom oder eine vorübergehende Erkrankung in Verbindung mit der Anwendung eines zugelassenen oder in der Prüfung befindlichen Arzneimittels sein, unabhängig davon, ob ein Zusammenhang mit dem Arzneimittel besteht.

UE wurden mittels der letzten Version des Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA Version 19.1 oder höher) klassifiziert und bei jeder Studienvisite erfasst. Die Anzahl und der Anteil der Patienten, bei denen ein Ereignis aufgetreten ist, werden entsprechend ihrer Behandlung dargestellt [9, 10].

Unter der Behandlung auftretendes unerwünschtes Ereignis (treatment emergent adverse event, TEAE)

Ein UE wurde als unter der Behandlung auftretend gewertet (TEAE), wenn es nach Behandlungsbeginn und vor oder am Datum der letzten Visite der Behandlungsphase erstmalig auftrat oder sich verschlechterte [9].

Im Rahmen der Frühen Nutzenbewertung von Ixekizumab wurden nur TEAE berücksichtigt, welche im Folgenden verkürzt als UE beschrieben werden.

Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE)

Ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE) wurde definiert als jegliches unerwünschtes Ereignis der Studie, das eines der folgenden Konsequenzen nach sich zog:

- Tod;
- die Aufnahme ins Krankenhaus oder eine Verlängerung eines bestehenden Krankenhausaufenthalts;
- eine lebensbedrohliche Situation (d.h. unmittelbares Risiko zu versterben);
- eine anhaltende oder schwerwiegende Behinderung oder Invalidität;
- eine kongenitale Anomalie/einen Geburtsfehler;
- ein wichtiges medizinisches Ereignis, das nicht unmittelbar lebensbedrohlich war oder zum Tod oder zu einer Hospitalisierung führte, aber den Patienten zu gefährden vermochte oder eine Maßnahme erforderte, um eines der obigen Ereignisse zu verhindern [10].

Geplante Operationen und nicht-operative Maßnahmen sollten nicht als SUE erfasst werden, es sei denn, der zugrunde liegende medizinische Zustand hat sich während des Verlaufs der Studie verschlechtert.

Abbruch der Behandlung wegen UE

Mittels dieser Auswertung wurden alle Abbrüche jeglicher Studienmedikation vor Beendigung der Studie erfasst, welche aufgrund eines UE auftraten.

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (AESI)

Zusätzlich zur Darstellung jeglicher (S)UE wurden individuelle UE von speziellem Interesse (AESI, Adverse Event of Special Interest) analysiert [10]. Die im Anschluss gelisteten AESI wurden im Ixekizumab-Entwicklungsprogramm wie folgt identifiziert: Ereignisse von grundsätzlicher Relevanz bei der Arzneimittelzulassung (z. B. hepatische Ereignisse), Ergebnisse zur Sicherheit aus dem Phase 1-/Phase 2–Studienprogramm zu Ixekizumab, potenzielle, mit der Anwendung von Biologika assoziierte Risiken (entsprechend Fachinformationen und publizierter Literatur) sowie in der Population der Psoriasis-Patienten prävalente Komorbidität und Risikofaktoren (z. B. schwere kardiale Ereignisse oder chronisch entzündliche Darmerkrankungen [50]):

- Hepatische Ereignisse
- Allergische Reaktion/Überempfindlichkeitsreaktion
- Cerebro-, kardiovaskuläre Ereignisse
- Schwerwiegende cerebro-, kardiovaskuläre Ereignisse
- Depression
- Infektionen
- Interstitielle Lungenerkrankung
- Cytopenie
- Maligne Tumorerkrankungen
- Reaktionen an der Injektionsstelle
- Morbus Crohn (oder potenziell verwandte Erkrankungen)
- Colitis ulcerosa (oder potenziell verwandte Erkrankungen)

Zusätzlich zu den AESI für Ixekizumab wurden die Anteile der Patienten mit gastrointestinalen und nephrologischen UE nach konsolidiertem Begriff bestimmt. Die Auswahl der gastrointestinalen und nephrologischen UE nach konsolidiertem Begriff richtete sich nach relevanten Angaben in den Leitlinien und der jeweiligen Fachinformation hinsichtlich unerwünschter Arzneimittelwirkungen und Sicherheit für Methotrexat und Fumarsäureester [10].

Die Zusammensetzung der untersuchten AESI/konsolidierten Begriffe ist in Tabelle 4-3 dargestellt.

Tabelle 4-3: Zusammensetzung der AESI/konsolidierten Begriffe nach SMQ bzw. PT

AESI/konsolidierter Begriff	Definition
Hepatische Ereignisse	<p>Analysen zu den hepatischen unerwünschten Ereignissen schließen Ereignisse durch arzneimittelbedingte Erkrankungen der Leber gemäß MedDRA PT ein, die in einer der folgenden MedDRA SMQ oder Sub-SMQ enthalten sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Breit und eng gefasste Begriffe hinsichtlich des SMQ „Untersuchungen, Zeichen und Symptome der Leber“ (20000008); • Breit und eng gefasste Begriffe hinsichtlich des SMQ „Cholestase und Gelbsucht hepatischen Ursprungs“ (20000009); • Breit und eng gefasste Begriffe hinsichtlich des SMQ „Hepatitis, nicht infektiös“ (20000010); • Breit und eng gefasste Begriffe hinsichtlich des SMQ „Leberversagen, Fibrose und Zirrhose und andere durch Leberschädigungen bedingte Erkrankungen“ (20000013); • Breit und eng gefasste Begriffe hinsichtlich des SMQ „Leberbedingte Koagulations- und Blutungsstörungen“ (20000015).
Allergische Reaktion/Überempfindlichkeitsreaktion	<p>Allergische/Überempfindlichkeitsreaktionen werden entweder als anaphylaktische oder nicht anaphylaktische (verweist auf Ereignisse, die nicht an der Einstichstelle lokalisiert sind) Ereignisse kategorisiert und separat zusammengefasst.</p> <p><u>Allergische/Überempfindlichkeitsreaktionen, Anaphylaxie</u></p> <p>Eine Anaphylaxie wurde weit gefasst definiert als „eine schwerwiegende allergische Reaktion, die schnell auftritt und zum Tode führen kann“ [51]. Die Identifizierung von anaphylaktischen Fällen aus den klinischen Studiendaten umfasst zwei Kriterien:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. konzipiert, um spezifische Fälle (analog Kriterium 1) auf Basis eng gefasster Begriffe des MedDRA SMQ „Anaphylaktische Reaktionen“ (20000021) zu identifizieren. Kriterium 1 für eine Anaphylaxie ist definiert durch das Vorhandensein eines TEAE auf Basis der folgenden PTs zum SMQ „Anaphylaktische Reaktionen“: <ul style="list-style-type: none"> • anaphylaktische Reaktion; • anaphylaktischer Schock; • anaphylaktoide Reaktion; • anaphylaktoider Schock; • anaphylaktische Behandlung; • Kounis-Syndrom. 2. dient in Anlehnung an Kriterium 2 nach Sampson et al. der Identifizierung möglicher Fälle. Kriterium 2 für eine Anaphylaxie setzt das Vorliegen von TEAE aus zwei oder mehr der vier Kategorien der unerwünschten Ereignisse, wie von Sampson et al. beschrieben, voraus. Das Eintreten dieser Ereignisse sollte sich nahezu gleichzeitig und sehr schnell nach der Exposition durch die letzte Injektion entwickeln; basierend auf der Erfassung der Ereignisse in den CRFs, liegt das früheste qualifizierende Ereignis innerhalb eines Tages der Injektion der Studienmedikation und andere qualifizierende Ereignisse ebenfalls nicht mehr als einen Tag nach dem initialen qualifizierenden Ereignis.

AESI/konsolidierter Begriff	Definition
	<p>Die vier Kategorien, die in Kriterium 2 berücksichtigt werden müssen, sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kategorie A: Beteiligung von Haut-/Schleimhautgewebe; (PTs gemäß MedDRA Version 19.1: Überempfindlichkeit am Verabreichungsort, Ausschlag am Verabreichungsort, Urtikaria am Verabreichungsort, allergisches Ödem, allergische Außenohrentzündung, Angioödem, zirkumorales Ödem, Medikamentenausschlag, Erythem, Augenallergie, Augenödem, Augenjucken, Schwellung des Auges, Augenlidödem, Gesichtsödem, Hitzegefühl, generalisiertes Erythem, Gingivaödem, Zahnfleischartschwellung, Urtikaria idiopathisch, Dermatitis an der Injektionsstelle, Überempfindlichkeit an der Injektionsstelle, Ausschlag an der Injektionsstelle, Urtikaria an der Injektionsstelle, Vaskulitis an der Injektionsstelle, Lippenödem, Lippe geschwollen, lokalisiertes Ödem, Schwellung des Mundes, nasale Obstruktion, okuläre Hyperämie, Ödem, Ödem des Mundes, Schleimhautödem, Orbitaödem, Gaumenödem, Schwellung des Gaumens, perinealer Ausschlag, Periorbitalödem, Pruritus, allergischer Pruritus, Pruritus generalisiert, Ausschlag, erythematöser Hautausschlag, Ausschlag generalisiert, Ausschlag mit Juckreiz, Hautödem, Hautschwellung, Schwellung, Gesichtsschwellung, geschwollene Zunge, Zungenödem, Allergie vom Soforttyp I, Urtikaria, Lichen urticatus. • Kategorie B: Beeinträchtigung der Atmung; (PTs gemäß MedDRA Version 19.1: akute respiratorische Insuffizienz, allergischer Husten, allergische Pharyngitis, Asthma, Asthmakrise, Hyperreagibilität des Bronchialsystems, Bronchialödem, Bronchospasmus, Herz- und Atemnot, Brustkorbbeschwerden, Ersticken, Gefühl des Erstickens, Husten, Zyanose, Dyspnoe, Epiglottisödem, Hyperventilation, Hypoxie, laryngeale Dyspnoe, Kehlkopfobstruktion, Kehlkopfödem, allergische Laryngitis, Laryngospasmus, laryngotracheales Ödem, Oropharyngealspasmus, oropharyngeale Schwellung, Pharynxödem, Atemstillstand, Atemnot, respiratorische Insuffizienz, Ödem des Respirationstrakts, reversible Atemwegsobstruktion, Fremdkörpergefühl, Niesen, spasmodische Dysphonie, Status asthmaticus, Stridor, Tachypnoe, Engegefühl des Halses, Luftröhrenobstruktion, Ödem der Luftröhre, Obstruktion der oberen Luftwege, Giemen. • Kategorie C: Verminderter Blutdruck oder assoziierte Symptome; (PTs gemäß MedDRA Version 19.1: Blutdruck erniedrigt, Blutdruck diastolisch erniedrigt, Blutdruck systolisch erniedrigt, Herzstillstand, kardiopulmonales Versagen, Herz- und Atemstillstand, kardiovaskuläre Insuffizienz, Kreislaufkollaps, diastolische Hypotonie, Distributionsschock, Schwindelgefühl, Hypoperfusion, Hypotonie, hypovolämischer Schock, Inkontinenz, mittlerer arterieller Druck erniedrigt, peripheres Kreislaufversagen, Präsynkope, Schock, Synkope, Harninkontinenz. • Kategorie D: Persistente gastrointestinale Symptome; (PTs gemäß MedDRA Version 19.1 abdominale Beschwerden,

AESI/konsolidierter Begriff	Definition
	<p>Abdominalschmerz, Schmerzen Unterbauch, Schmerzen Oberbauch, Diarrhö, epigastrische Beschwerden, gastrointestinales Ödem, gastrointestinale Schmerzen, intestinales Angioödem, Übelkeit, Brechreiz, Viszeralschmerzen, Erbrechen.</p> <p><u>Allergische/Überempfindlichkeitsreaktionen, keine Anaphylaxie</u> TEAE der allergischen/Überempfindlichkeitsreaktionen kategorisiert als nicht-anaphylaktische Ereignisse sind definiert als eng gefasste Begriffe innerhalb der SMQ „Überempfindlichkeit“ (20000214) ausschließlich der oben genannten PTs der anaphylaktischen Ereignisse sowie der Kategorien A-D.</p>
Cerebro-, kardiovaskuläre Ereignisse	<p>Cerebro-, kardiovaskuläre Ereignisse werden extern durch das CEC der Cleveland Klinik adjudiziert. Folgende Kategorien und Subkategorien der adjudizierten Ereignisse werden in der Analyse enthalten sein:</p> <p>kardiovaskulär</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Tod (kardiovaskulär); ○ kardiales ischämisches Ereignis: Herzinfarkt und Hospitalisierung aufgrund instabiler Angina; ○ schwerwiegende Arrhythmien; ○ Hospitalisierung aufgrund Herzinsuffizienz; ○ Hospitalisierung aufgrund Bluthochdruck; ○ Reanimation; ○ kardiogener Schock; ○ koronare Revaskularisierungen. <p>neurologisch</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ cerebrovaskuläres Ereignis: transitorische ischämische Attacke oder Schlaganfall (hämorrhagisch, ischämisch und unbestimmt) <p>periphere vaskuläre Ereignisse</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ peripheres arterielles Ereignis; ○ periphere Revaskularisierung. <p>Die Ereignisse werden unter Verwendung der MedDRA PT in die CEC Bewertung (bestätigtes Ereignis, kein Ereignis, unzureichende Dokumentation zur Bewertung eines Ereignisses) und die Subkategorien eingebettet analysiert.</p>
Schwerwiegende cerebro-, kardiovaskuläre Ereignisse	<p>Schwerwiegende cerebro-, kardiovaskuläre Ereignisse (müssen ebenfalls durch das CEC adjudiziert werden) sind definiert als:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● vaskulärer Tod (einschließlich kardiovaskulärer und cerebro-vaskulärer Ursachen ausschließlich eines hämorrhagischen Todes außerhalb des Zentralnervensystems); ● nicht tödlicher Myokardinfarkt; ● nicht tödlicher Schlaganfall (Subtypen: hämorrhagischer Schlaganfall, ischämischer Schlaganfall, Schlaganfall unbekanntem Typs).
Depression	<p>Depressionen sind definiert als die PTs des SMQ „Depression und Suizid/Selbstverletzendes Verhalten“ (20000035), welches die Sub-SMQs „Suizid/Selbstverletzendes Verhalten“ (20000037) und „Depression (ausschl. Suizid und Selbstverletzendes Verhalten)“ (20000167) beinhaltet.</p>

AESI/konsolidierter Begriff	Definition
Infektionen	<p>Infektionen sind Ereignisse einschließlich Infektionen, schwerwiegenden Infektionen, opportunistischen Infektionen, Infektionen die eine therapeutische Intervention (Antibiotika, Virostatika, Antimykotika, etc.) erfordern, sowie jegliche Ereignisse, die mit einem Wiederausbruch einer Tuberkulose oder Hepatitis assoziiert sind. Im Speziellen sind Infektionen als alle PTs definiert, die gemäß MedDRA zur SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ gehören.</p>
Interstitielle Lungenerkrankung	<p>Die interstitielle Lungenerkrankung ist gemäß folgender Begriffe definiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Weit und eng gefasste Begriffe des SMQ „Interstitielle Lungenerkrankung“ (20000042); • weitere sechs PTs des SMQ „Eosinophile Pneumonie“ (20000157): <ul style="list-style-type: none"> ○ angiolymphoide Hyperplasie mit Eosinophilie (eng gefasst); ○ eosinophile Bronchitis (eng gefasst); ○ Hypereosinophilie-Syndrom (eng gefasst); ○ Löffler-Syndrom (eng gefasst); ○ pulmonale Eosinophilie (eng gefasst); ○ Lungenvaskulitis (eng gefasst).
Cytopenie	<p>Cytopenien wurden definiert als die PTs der folgenden zwei Sub-SMQs der „Hämatopoetischen Cytopenien“ (20000027) gemäß MedDRA:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Breit und eng gefasste Begriffe hinsichtlich des SMQ „Hämatopoetische Leukopenie“ (20000030); <ul style="list-style-type: none"> ○ einschließlich des PT Neutropenie (10029354); • Breit und eng gefasste Begriffe hinsichtlich des SMQ „Hämatopoetische Thrombocytopenie“ (20000031); • PT Lymphopenie (10025327).
Maligne Tumorerkrankung	<p>Maligne Tumorerkrankungen sind definiert als die PTs des SMQ „Maligne oder unspezifizierter Tumore“ (20000091), welches die Sub-SMQs „Tumore nicht spezifizierter Malignität“ (20000195) und „Maligne Tumore“ (20000194) beinhaltet:</p> <p>Die Ereignisse werden entsprechend der folgenden Kategorien zusammengefasst:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nichtmelanomes Hautkarzinom (NMSC); <ul style="list-style-type: none"> ○ Basalzellkarzinom, PTs enthalten: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Basalzellkarzinom; ▪ basalzellig-plattenepitheliales Karzinom; ▪ Basalzell-Epitheliom der Haut; ○ Plattenepithelkarzinom, PTs enthalten: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Plattenepithelkarzinom der Haut; ▪ Morbus Bowen; ▪ Plattenepithelkarzinom der Lippe; • Maligne Tumorerkrankungen ausschließlich des nichtmelanomen Hautkarzinoms (NMSC): alle PTs des SMQ „Maligne oder unspezifizierte Tumore“ ausschließlich der sechs definierten PTs des NMSC.
Reaktionen an der Injektionsstelle	<p>Reaktionen an der Injektionsstelle sind definiert als die PTs des MedDRA HLT „Reaktionen an der Injektionsstelle“ ausschließlich der folgenden neun</p>

AESI/konsolidierter Begriff	Definition
	<p>PTs:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Embolia cutis medicamentosa; 2. Gelenkbeschwerden an der Injektionsstelle; 3. Gelenkerguss an der Injektionsstelle; 4. Gelenkentzündung an der Injektionsstelle; 5. Bewegungseinschränkung eines Gelenkes an der Injektionsstelle; 6. Gelenkschmerz an der Injektionsstelle; 7. Gelenkröte an der Injektionsstelle; 8. Gelenkschwellung an der Injektionsstelle; 9. Gelenkwärme an der Injektionsstelle. <p>Die folgenden fünf PTs des MedDRA HLT „Reaktionen an der Verabreichungsstelle NEC“ (die nicht anderweitig klassifiziert sind), werden in die „Reaktionen an der Injektionsstelle“ einbezogen:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Abszess an der Verabreichungsstelle; 2. Infektion an der Verabreichungsstelle; 3. Schmerz an der Verabreichungsstelle; 4. Ausschlag an der Verabreichungsstelle; 5. Reaktion an der Verabreichungsstelle.
Morbus Crohn oder potenziell verwandte Erkrankungen	<p>Morbus Crohn ist definiert als folgende PTs:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Morbus Crohn <p>Potenziell Morbus Crohn verwandte Erkrankungen sind unter Verwendung folgender PTs definiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Analabszess; • Analfistel; • Ileitis; • perirektaler Abszess; • Rektalabszess.
Colitis ulcerosa oder potenziell verwandte Erkrankungen	<p>Colitis ulcerosa ist definiert als folgende PTs:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Colitis ulcerosa <p>Potenziell Colitis ulcerosa verwandte Erkrankungen sind unter Verwendung folgender PTs definiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Colitis; • Proktitis hämorrhagisch; • Proktitis ulzerös.

AESI/konsolidierter Begriff	Definition
Gastrointestinale unerwünschte Ereignisse	<p>Gastrointestinale unerwünschte Ereignisse sind definiert nach ausgewählten PTs der SMQs:</p> <ul style="list-style-type: none"> • „Gastrointestinaler Ulkus“ (20000106) (PTs: Stomatitis hämorrhagisch [eng]; hämorrhagische erosive Gastritis [eng]; ulcerative Gastritis [eng]; gastrointestinale Schmerzen [eng]; Blutung eines Analulkus [eng]; Anastomosenulkus mit Blutung [eng]; Ulkus duodeni mit Blutung [eng]; Magengeschwür mit Blutung [eng]; Magengeschwür mit Blutung obstruktiv [eng]; Blutung eines gastrointestinalen Ulkus [eng]; Dickdarmulkusblutung [eng]; Rektalulkus mit Blutung [eng]; Dünndarmulkus mit Blutung [eng]; Ulkus mit Blutung [eng]; Anastomosenulkus mit Perforation [eng]; Ulkus duodeni mit Perforation [eng]; Reparatur eines Duodenalulkus [eng]; Magengeschwür mit Perforation [eng]; Magengeschwür mit Perforation obstruktiv [eng]; Gastrointestinalulkus mit Perforation [eng]; Ileumulkus mit Perforation [eng]; perforiertes Intestinalulkus [eng]; Jejunumulkus mit Perforation [eng]; großes perforiertes Intestinalulkus [eng]; Mundulzeration [eng]; perforiertes Ulkus [eng]; perforiertes Dünndarmulkus [eng]; Stomatitis [eng]; erosive Duodenitis [eng]; erosive Ösophagitis [eng]; erosive Gastritis [eng]; gastrointestinale Erosion [eng]; Gastritis hämorrhagisch [eng]; Ösophagusulkus mit Blutung [eng]; peptisches Ulkus mit Blutung [eng]; Zahnfleischerosion [eng]; Ösophagusulkusperforation [eng]; peptisches Ulkus mit Perforation [eng]; peptisches Ulkus mit Perforation obstruktiv [eng]; Übernahrung eines perforierten peptischen Ulkus [eng]; Erosion im Pharynx [eng]; akute hämorrhagische ulzerative Colitis [eng]; Analulkus [eng]; Anastomosenulkus [eng]; Ulkus von Anus und Rektum [eng]; Kolitis ulcerosa [eng]; Ulkus duodeni [eng]; Ulkus duodeni obstruktiv [eng]; Magengeschwür [eng]; Operation eines Magenulkus [eng]; Gastroduodenalulkus [eng]; Gastrointestinalulkus [eng]; Behandlung eines Gastrointestinalulkus [eng]; Ileumulkus [eng]; Darmulkus [eng]; Jejunumulkus [eng]; Dickdarmulkus [eng]; Rektalulkus [eng]; Dünndarmulkus [eng]; Ulkus [eng]; erosive Kolitis [eng]; Dickdarm Erosion [eng]; Ösophagusulkus [eng]; ulzerative Ösophagitis [eng]; peptisches Ulkus [eng]; peptische Ulkus obstruktiv [eng]; Proktitis ulzerös [eng]) • „Gastrointestinale Blutung“ (20000108) (PTs: Stomatitis hämorrhagisch [eng]; hämorrhagische erosive Gastritis [eng]; Blutung eines Analulkus [eng]; Anastomosenulkus mit Blutung [eng]; Ulkus duodeni mit Blutung [eng]; Magengeschwür mit Blutung [eng]; Magengeschwür mit Blutung obstruktiv [eng]; Blutung eines gastrointestinalen Ulkus [eng]; Dickdarmulkusblutung [eng]; Rektalulkus mit Blutung [eng]; Dünndarmulkus mit Blutung [eng]; Ulkus mit Blutung [eng]; Gastritis hämorrhagisch [eng]; Blutung im Mund [eng]; Ösophagusulkus mit Blutung [eng]; peptisches Ulkus mit Blutung [eng]; Diarrhö hämorrhagisch [eng]; Magenblutung [eng]; Gastroduodenalblutung [eng]; Gastrointestinalblutung [eng]; Hämatemesis [eng]; Intestinale Blutung [eng]; Dickdarmblutung [eng]; Blutung im unteren Gastrointestinaltrakt [eng]; Meläna [eng]; Dünndarmblutung [eng]; Blutung im oberen gastrointestinalen Bereich [eng]; Duodenitis hämorrhagisch [eng]; hämorrhagische Enterokolitis [eng]; Gastroduodenitis hämorrhagisch [eng]; Blutstuhl [eng]; Ösophagusblutung [eng]; Ösophagitis hämorrhagisch [eng]; Proktitis hämorrhagisch [eng])

AESI/konsolidierter Begriff	Definition
	<ul style="list-style-type: none"> • „Gastrointestinale unspezifische Entzündungen“ (20000138) (PTs: hämorrhagische erosive Gastritis [eng]; ulcerative Gastritis [eng]; erosive Duodenitis [eng]; erosive Ösophagitis [eng]; erosive Gastritis [eng]; gastrointestinale Erosion [eng]; Enteritis [eng]; Kolitis [eng]; erosive Kolitis [weit]; Erythem der Magenschleimhaut [eng]; Gastritis [eng]; Gastroduodenitis [eng]; gastrointestinale Entzündung [weit]; Hyperämie der Magen-Darm-Schleimhaut [eng]; Exfoliation der Gastrointestinalmukosa [eng]; Reizung der Speiseröhre [weit]; Erythem der Ösophagusmukosa [eng]; Ösophagitis [eng]; Proktitis [weit]) • „Gastrointestinale Perforation“ (20000107) (PTs: Anastomosenulkus mit Perforation [eng]; Ulkus duodeni mit Perforation [eng]; Reparatur eines Duodenalulkus [eng]; Magengeschwür mit Perforation [eng]; Magengeschwür mit Perforation obstruktiv [eng]; Gastrointestinalulkus mit Perforation [eng]; Ileumulkus mit Perforation [eng]; perforiertes Intestinalulkus [eng]; Jejunumulkus mit Perforation [eng]; großes perforiertes Intestinalulkus [eng]; perforiertes Ulkus [eng]; perforiertes Dünndarmulkus [eng]; Ösophagusulkusperforation [eng]; peptisches Ulkus mit Perforation [eng]; peptisches Ulkus mit Perforation obstruktiv [eng]; Übernähung eines perforierten peptischen Ulkus [eng]; Peritonitis [eng]; Peritonitis bakteriell [eng]) • „Gastrointestinale unspezifische Symptome und therapeutische Verfahren“ (20000140) (PTs: gastrointestinale Schmerzen [eng]; Erbrechen explosionsartig [weit]; Abdominalschmerz [eng]; Schmerzen Unterbauch [eng]; Schmerzen Oberbauch [eng]; Diarrhö [eng]; Flatulenz [eng]; Übelkeit [eng]; Erbrechen [eng]; abdominale Beschwerden [eng]; Bauch aufgetrieben [eng]; epigastrische Beschwerden [eng]; gastrointestinale Toxizität [eng]; Reizung des Magen-Darm-Traktes [weit]) • „Erkrankungen des Oropharynx (ausschl. Neubildungen, Infektionen und Allergien)“ (20000114) (PTs: Stomatitis hämorrhagisch [eng]; Mundulzeration [eng]; Stomatitis [eng]; Blutung im Mund [eng]; Erosion im Pharynx [eng]; Erosion an der Mundschleimhaut [eng]; Rötung der Mundschleimhaut [eng]; Exfoliation der Mundschleimhaut [eng]; Pharynxblutung [eng]; Pharynxulzeration [eng]; Stomatitis nekrotisierend [eng]; Zungenblutung [eng]; Zungennekrose [eng]; Zungengeschwür [eng]) • „Akute Bauchspeicheldrüsenentzündung“ (20000022) (PTs: Pankreasenzymstörung [weit]; Erbrechen explosionsartig [weit]; Schmerzen Oberbauch [weit]; Pankreatitis [eng]; Pankreatitis akut [eng]; Pankreatitis hämorrhagisch [eng]; Pankreatitis nekrotisierend [eng]) • „Erkrankungen der Gingiva“ (20000113) (PTs: Zahnfleischerosion [eng]; Zahnfleischbluten [eng]; Zahnfleischerythem [eng]; Zahnfleischulkus [eng]; Gingivitis [eng]; Gingivitis ulcerosa [eng]; nicht-infektiöse Gingivitis [eng]) • „Gastrointestinale unspezifische Dysfunktion“ (20000139) (PTs: Pankreasenzymstörung [weit]; toxische Dilatation des Darmes [weit])

AESI/konsolidierter Begriff	Definition
Nephrologische unerwünschte Ereignisse	<p>Nephrologische unerwünschte Ereignisse sind definiert nach ausgewählten PTs von den SMQs:</p> <ul style="list-style-type: none"> • „Akutes Nierenversagen“ (20000003) (PTs: Nephropathie toxisch [eng]; renale Creatinin-Clearance anomal [weit]; Creatinin-Clearance vermindert [weit]; akutes Nierenversagen [eng]; Azotämie [eng]; Kreatinin im Blut anomal [weit]; Creatinin im Blut erhöht [weit]; Blutharnstoff anomal [weit]; Blutharnstoff erhöht [weit]; Kreatinin im Urin anomal [weit]; Creatinin im Urin vermindert [weit]; glomeruläre Filtrationsrate anomal [weit]; glomeruläre Filtrationsrate vermindert [weit]; Hyperkreatinämie [weit]; prärenale Insuffizienz [eng]; Nierenfunktionstest anomal [weit]; Nierenfunktionsbeeinträchtigung [eng]; Nierentubuluserkrankung [weit]; renale Harnstoffclearance erniedrigt [weit]; Creatinin-Clearance) • „Proteinurie“ (20000220) (PTs: Protein im Urin [eng]; Protein im Urin nachweisbar [eng]; Proteinurie [eng]; Albumin im Urin nachweisbar [eng]; Albuminurie [eng]; Mikroalbuminurie [eng]; Albumin/Creatinin Quotient im Urin erhöht [eng]; Albumin/Creatinin Quotient im Urin anomal [eng]; Protein/Creatinin Quotient im Urin erhöht [eng]) • „Tubuläre interstitielle Erkrankung“ (20000221) (PTs: Nephropathie toxisch [eng]; Fanconi Syndrom erworben [eng]; Hämaturie [weit]; Erythrozyten im Blut positiv [weit]) <ul style="list-style-type: none"> ○ einschließlich „Kreatininclearance“ (PT: 10011371)
<p>AESI: Adverse Event of Special Interest; CEC: Central Events Committee; CRF: Case Report Form; HLT: High Level Term; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; NEC: Not Elsewhere Classified; NMSC: Non Melanoma Skin Cancer; PT: Preferred Term; SMQ: Standardized MedDRA Query; SOC: System Organ Class; TEAE: Treatment Emergent Adverse Event.</p> <p>^a Gemäß einer Aktualisierung des statistischen Analyseplans wurden Morbus Crohn und Colitis ulcerosa unter den Term Inflammatory Bowel Disease zusammengefasst. Im vorliegenden Nutzendossier erfolgt die Auswertung separat nach Morbus Crohn und Colitis ulcerosa ohne Auswirkung auf Aussage und Interpretation der Ergebnisse.</p>	

Statistische Auswertung

Binäre Variablen

Binäre Wirksamkeitsvariablen wurden primär mit dem exakten Test nach Fisher zu Woche 24 analysiert. Aus der Vier-Felder-Tafel wurde das relative Risiko (RR), die Odds Ratio (OR) und die Risikodifferenz (RD) berechnet. Asymptotische KI nach Wald wurden für das RR, die OR und die RD bestimmt. Im Fall von Subgruppenanalysen wurde ein logistisches Regressionsmodell mit Termen für Behandlung sowie die jeweilige Subgruppe und deren Interaktion mit Behandlung verwendet.

Ziel der Analysen war es, die *de facto* Effektivität für die initial zugewiesene Behandlung zu testen. Patienten ohne Werte wurden daher in den vorher genannten Analysen als Nicht-Ansprecher imputiert (NRI). Das Ansprechen ist damit eine Funktion der Therapieverträglichkeit sowie des gemessenen klinischen Ansprechens. Durch diesen

Imputationsansatz wird sichergestellt, dass der Behandlungseffekt der Intervention (Ixekizumab) sowie der ZVT (Fumarsäureester, Methotrexat) nicht überschätzt wird.

Um die Robustheit der Effekte bezüglich fehlender Daten in den Responder-Analysen zu prüfen, wurden unterstützend Kaplan-Meier-Analysen durchgeführt. Zur Schätzung der Zeit bis zum erstmaligen Auftreten eines Ereignisses (d.h. PASI 75, PASI 90, PASI 100, Reduktion des Juckreizes um ≥ 4 Punkte, Erscheinungsfreiheit von Gesicht und Hals, Erscheinungsfreiheit im Genitalbereich, patientenrelevanter minimaler Therapienutzen [PBI Gesamtscore ≥ 1], nicht oder kaum beeinträchtigte krankheitsspezifische gesundheitsbezogene Lebensqualität [DLQI 0 oder 1]) wurden Cox-Modelle (Cox proportional hazards model) mit einem Faktor für Behandlung verwendet. Aus diesen wurde die HR sowie deren 95% KI bestimmt. Diese Time-to-Event Analysen werten Patienten, die vor dem Erreichen des Endpunktes zu Woche 24 die Studie abbrachen, als (links-)zensiert. Dies erlaubt insbesondere die Berücksichtigung von Patienten, die zunächst ein Ansprechen hatten, dann aber die Studie abbrechen mussten (z.B. aufgrund von UE).

Sicherheitsvariablen wurden entsprechend der binären Wirksamkeitsvariablen ausgewertet.

Durch die hohe Therapieabbruchrate im FAE-Arm sind, bezogen auf die Behandlungsdauer von 24 Wochen, weniger Patienten unter Risiko eines UE als im IXE- oder MTX-Arm. Um für die unterschiedlichen Expositionszeiten korrigierte Ereignisraten zu berechnen, wurden zusätzlich Poisson-Regressionsmodelle mit Behandlung als bestimmendem Faktor und der logarithmischen Linkfunktion verwendet. Mit Hilfe eines Offsets wurde für die verringerte Expositionszeit bei Patienten korrigiert, die nicht die vollständigen 24 Wochen behandelt werden konnten. Aus diesen Modellen wurden die expositions-korrigierten Ratenquotienten für Ixekizumab/Fumarsäureester und Ixekizumab/Methotrexat mit 95% KI und p-Werten berechnet.

Kontinuierliche Variablen

Kontinuierliche Wirksamkeitsvariablen wurden primär mittels Kovarianzanalyse (ANCOVA) analysiert. Die Modelle hatten Terme für Baseline (außer für Endpunkte ermittelt anhand des NAPPA-PBI und PBI, für die keine Baseline-Werte erhoben wurden) und Behandlung. Aus den ANCOVA Modellen wurden Least-Squares Means (LS Mean), LS Mean Differenzen sowie Hedges' g mit zugehörigen 95% KI berechnet. Im Fall von Subgruppenanalysen wurde das jeweilige ANCOVA Modell mit weiteren Faktoren für die jeweilige Subgruppe und deren Interaktion mit Behandlung erweitert.

Ziel der Analysen war es, die *de facto* Effektivität für die initial zugewiesene Behandlung zu schätzen. Dazu wurde angenommen, dass Patienten, welche die Behandlung aufgrund eines UE abbrachen, keinen Behandlungserfolg haben. Patienten ohne Beobachtung wurden daher in den vorher genannten Analysen mit ihrer Baseline Beobachtung imputiert. Brachen die Patienten aus einem anderen Grund die Behandlung ab, wurde der letzte nicht-fehlende Post-Baseline-Wert für die Bewertung des entsprechenden primären Endpunkts fortgeschrieben (mBOCF). In diesem Fall wurde angenommen, dass Patienten den letzten beobachteten Behandlungserfolg beibehalten würden, wenn sie die Behandlung aus einem

anderen Grund als UE abbrechen würden. Für Endpunkte ohne Baseline-Wert wurde statt mBOCF eine Imputation nach LOCF gewählt, bei der im Falle eines Therapieabbruchs immer der letzte verfügbare Wert fortgeschrieben wird. In anderen Fällen kann nicht imputiert werden. Das Ansprechen ist damit eine Funktion der Therapieverträglichkeit sowie des gemessenen klinischen Ansprechens.

Durch diesen Imputationsansatz wird sichergestellt, dass der Behandlungseffekt der Intervention (Ixekizumab) sowie der ZVT (Fumarsäureester, Methotrexat) nicht überschätzt wird.

Als unterstützende Analyse für kontinuierliche Wirksamkeitsvariablen wurde ein Modell mit gemischten (festen und zufälligen) Effekten (mixed model for repeated measures; MMRM) verwendet. Diese Modelle enthielten Faktoren für die Baseline Beobachtung, Behandlung und Visite sowie deren Interaktion mit Behandlung. Für die Kovarianzmatrix wurde keine Struktur vorgegeben (unstructured covariance structure). Die MMRM Modelle wurden dann verwendet, um die LS Mean, LS Mean Differenzen sowie Hedges' g mit den zugehörigen 95% KI zu berechnen. Es soll erwähnt werden, dass das MMRM Modell keine Imputation benötigt und fehlenden Beobachtungen durch Schätzung der Kovarianzstruktur Rechnung trägt.

Die MMRM Analyse dient dazu, den der Therapie per Modell eindeutig zuschreibbaren, Behandlungseffekt, die *de jure* Effektivität in der klinischen Prüfung, zu bestimmen. Sie nimmt an, dass Patienten ohne Beobachtung zu einer Studienvisite sich so verhalten haben, wie diejenigen, die beobachtet werden konnten [52].

Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens

Bei gleichzeitigem Vorliegen von binären Variablen (Responderanalysen) sowie kontinuierlichen Variablen wurde zur Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens die Responderanalyse (RR bzw. RD, wenn ein RR bei $n = 0$ in jeglichem Behandlungsarm nicht zu ermitteln war) herangezogen. Ergänzend wurde betrachtet, ob die kontinuierlichen Variablen das Ergebnis der Responderanalyse bestätigen. Zur Einordnung in die Zusatznutzenkategorie wurde – falls erforderlich – die umgekehrte Effektrichtung des KI mittels Kehrwert gebildet. Dies entspricht dem Standardvorgehen des IQWiG.

Lag für einen Endpunkt ausschließlich eine kontinuierliche Datenauswertung vor, so wurde das Ausmaß des Zusatznutzens auf Basis der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV § 5 Abs. 7) mit Hilfe des Effektschätzers Hedges' g samt zugehöriger 95% KI bewertet.

Die Zusatznutzenkategorien werden wie folgt definiert [53]:

- Erheblicher Zusatznutzen: „[...] nachhaltige und gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne von § 2 Absatz 3 erreicht wird, insbesondere eine Heilung der Erkrankung, eine erhebliche Verlängerung der Überlebensdauer, eine langfristige Freiheit von schwerwiegenden Symptomen oder die weitgehende Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen [...]“.
- Beträchtlicher Zusatznutzen: „[...] gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne von § 2 Absatz 3 erreicht wird, insbesondere eine Abschwächung schwerwiegender Symptome, eine moderate Verlängerung der Lebensdauer, eine für die Patientinnen und Patienten spürbare Linderung der Erkrankung, eine relevante Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen oder eine bedeutsame Vermeidung anderer Nebenwirkungen [...]“.
- Geringer Zusatznutzen: „[...] gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne von § 2 Absatz 3 erreicht wird, insbesondere eine Verringerung von nicht schwerwiegenden Symptomen der Erkrankung oder eine relevante Vermeidung von Nebenwirkungen [...]“.

4.2.5.3 Meta-Analysen

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse quantitativ zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z.B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Für Meta-Analysen soll die im Folgenden beschriebene Methodik eingesetzt werden.

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten⁴ erfolgen. In begründeten Ausnahmefällen sollen zusätzlich Modelle mit festen Effekten eingesetzt werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den

⁴ DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials* 1986; 7(3):177-188.

Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet⁵ werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand des Maßes I^2 und des statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität⁶ erfolgen. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam, soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

Beschreiben Sie die für Meta-Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Entsprechend der in Abschnitt 4.2.3 beschriebenen Informationsbeschaffung wurde nur eine für das in diesem Modul 4A beschriebene Teilanwendungsgebiet A relevante RCT (RHBZ Studie) identifiziert, die den vordefinierten Kriterien entsprach (Abschnitt 4.3.1.1). Damit entfällt die Durchführung von Metaanalysen.

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

Zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse sollen Sensitivitätsanalysen hinsichtlich methodischer Faktoren durchgeführt werden. Die methodischen Faktoren bilden sich aus den im Rahmen der Informationsbeschaffung und -bewertung getroffenen Entscheidungen, zum Beispiel die Festlegung von Cut-off-Werten für Erhebungszeitpunkte oder die Wahl des

⁵ Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. *Analysing data and undertaking meta-analyses*. In: Higgins JPT, Green S (Ed). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.

⁶ Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. *Measuring inconsistency in meta-analyses*. *BMJ* 2003; 327(7414):557-560.

Effektmaßes. Insbesondere die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse in die Kategorien „hoch“ und „niedrig“ soll für Sensitivitätsanalysen verwendet werden.

Das Ergebnis der Sensitivitätsanalysen kann die Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise beeinflussen.

Begründen Sie die durchgeführten Sensitivitätsanalysen oder den Verzicht auf Sensitivitätsanalysen. Beschreiben Sie die für Sensitivitätsanalysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Um jeden Datenstand über den gesamten Zeitraum hinweg gesamtheitlich analysieren zu können, wurde für kontinuierliche Endpunkte ein Modell für Messwiederholungen und gemischte Effekte (mixed model for repeated measures; MMRM) berechnet. Dieses enthielt Terme für Behandlung, Baseline, Visite sowie die Interaktion von Visite mit Behandlung, und nahm weiterhin an, dass die Kovarianzmatrix unstrukturiert sei. Diese Analyse ist im Folgenden als unterstützende Sensitivitätsanalyse für kontinuierliche Variablen dargestellt.

Um die Robustheit der Effekte bezüglich fehlender Daten in den Responder-Analysen zu prüfen, wurden unterstützend Kaplan-Meier-Analysen durchgeführt. Diese Time-to-Event Analysen werten Patienten, die vor dem Erreichen des Endpunktes zu Woche 24 die Studie abbrechen, als (links-)zensiert. Dies erlaubt insbesondere die Berücksichtigung von Patienten, die zunächst ein Ansprechen hatten, dann aber die Studie abbrechen mussten (z.B. aufgrund von UE).

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Die Ergebnisse sollen hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, das heißt klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht werden. Dies können beispielsweise direkte Patientencharakteristika (Subgruppenmerkmale) sowie Spezifika der Behandlungen (z. B. die Dosis) sein. Im Gegensatz zu den in Abschnitt 4.2.5.4 beschriebenen methodischen Faktoren für Sensitivitätsanalysen besteht hier das Ziel, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Eine potenzielle Effektmodifikation soll anhand von Homogenitäts- bzw. Interaktionstests oder von Interaktionstermen aus Regressionsanalysen (mit Angabe von entsprechenden Standardfehlern) untersucht werden. Subgruppenanalysen auf der Basis individueller Patientendaten haben in der Regel eine größere Ergebnissicherheit als solche auf Basis von Meta-Regressionen oder Meta-Analysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren, sie sind deshalb zu bevorzugen. Es sollen, soweit sinnvoll, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation berücksichtigt werden:

- Geschlecht
- Alter
- Krankheitsschwere bzw. –stadium
- Zentrums- und Ländereffekte

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anzeichen für weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, können diese ebenfalls begründet einbezogen werden. Die Ergebnisse von in Studien a priori geplanten und im Studienprotokoll festgelegten Subgruppenanalysen für patientenrelevante Endpunkte sind immer darzustellen.

Bei Identifizierung möglicher Effektmodifikatoren kann gegebenenfalls eine Präzisierung der aus den für die Gesamtgruppe beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen erfolgen. Ergebnisse von Subgruppenanalysen können die Identifizierung von Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen unterstützen.

Benennen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen. Begründen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen bzw. die Untersuchung von Effektmodifikatoren oder den Verzicht auf solche Analysen. Beschreiben Sie die für diese Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Die Ergebnisse zu den Zielgrößen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und zur Sicherheit wurden hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren untersucht. Möglicherweise variierende Effekte zwischen verschiedenen Subgruppen wurden mittels Interaktionstests bewertet.

Das Ergebnis des jeweiligen Interaktionstests wurde als Beleg für eine Interaktion zwischen den Subgruppen gewertet, wenn ein p-Wert von $\leq 0,05$ vorlag, und als Hinweis auf eine Interaktion zwischen den Subgruppen, wenn ein p-Wert zwischen $> 0,05$ und $< 0,20$ vorlag. Lag mindestens ein Hinweis auf oder aber ein Beleg für unterschiedliche Effekte in den Subgruppen vor, so wurden neben dem Gesamteffekt auch die einzelnen Subgruppenergebnisse in die Interpretation der Ergebnisse einbezogen.

Gemäß RHBZ CSP und statistischem Analyseplan waren folgende Subgruppenanalysen a priori geplant:

- Geschlecht (weiblich vs. männlich)
- Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)
- Krankheitsschwere/Baseline PASI (PASI < 20 vs. PASI ≥ 20)
- Studienzentrum

Begründung zur Darstellung der Subgruppen

Geschlecht

Analysen des Merkmals Geschlecht sind gemäß Verfahrensordnung als obligatorisch anzusehen. Dies trägt möglichen geschlechtsspezifischen Einflüssen (z.B. hinsichtlich Pharmakokinetik) Rechnung und wird auch seitens der European Medicines Agency (EMA) und Food and Drug Administration (FDA) empfohlen [54-56].

Alter

Analysen des Merkmals Alter sind gemäß Verfahrensordnung als obligatorisch anzusehen.

Die Zulassungsbehörden EMA und FDA fordern, dass die Wirksamkeit und Sicherheit eines Arzneimittels insbesondere auch bei älteren Patienten untersucht wird. Dies beruht auf potenziellen altersbedingten Einflüssen auf die Pharmakokinetik [57, 58]. Gemäß dieser Definition der EMA umfasst die geriatrische Population Patienten ab einem Alter von 65 Jahren.

Für die Einteilung der Subgruppe Alter wurde der im RHBZ CSP a priori definierte Trennwert (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre) herangezogen.

Krankheitsschwere/Baseline PASI (PASI < 20 vs. PASI ≥ 20)

Das in der VerFO obligat vorgegebene Merkmal der Krankheitsschwere wurde im vorliegenden Dossier anhand des PASI operationalisiert.

Die RHBZ Studienpopulation enthält ausschließlich Patienten mit einer mittelschweren bis schweren Psoriasis, daher erfolgt deren Einteilung für dieses Subgruppenmerkmal in eine mittelschwere gegenüber einer schweren Psoriasis.

Eine Differenzierung innerhalb der mittelschweren bis schweren Psoriasis wird in der medizinischen Versorgung nicht vorgenommen, kann aber für wissenschaftliche Fragestellungen im Rahmen klinischer Studien eine Rolle spielen. Hier wird häufig ein PASI von 20 als Schwellenwert für die Einordnung als schwere Psoriasis zugrunde gelegt [13].

Zentrums-/Ländereffekte

Da die RHBZ Studie nur in Deutschland durchgeführt wurde, wurden keine Subgruppenanalysen zur geografischen Region durchgeführt.

Angesichts der geringen Patientenzahlen in den Zentren konnten keine logistischen Regressionsmodelle für Subgruppenanalysen nach Studienzentrum bestimmt werden. Diese wären numerisch komplett/quasi-komplett separierbar gewesen.

Ethnische Zugehörigkeit

Anstelle der Zentrums- und Ländereffekte (siehe oben) wurde ein möglicher Einfluss der ethnischen Zugehörigkeit auf die Effekte in einer post-hoc definierten Subgruppenanalyse nach Kaukasier vs. andere untersucht.

Die EMA und FDA fordern im Rahmen klinischer Studien, die ethnische Zugehörigkeit zu berücksichtigen [59, 60].

Durchführung der Subgruppenanalysen

Für die gemäß VerFO durchzuführenden Analysen zu den potenziellen Effektmodifikatoren werden alle Interaktionsterme für die patientenrelevanten Endpunkte, die für die Zusatznutzenableitung herangezogen wurden (Abschnitt 4.2.5.2), tabellarisch dargestellt. Die

Resultate zu solchen patientenrelevanten Endpunkten, die einen signifikanten Interaktionstest zum Niveau $\alpha = 0,2$ (entsprechend einem p-Wert zur Signifikanz des Interaktionstests von $< 0,2$) ergaben, werden tabellarisch nach Behandlungsarm dargestellt. Die Beschreibung der Ergebnisse erfolgt dabei nur für solche Subgruppenanalysen, welche einen Beleg für eine Interaktion anzeigen (p-Wert zur Signifikanz des Interaktionstests von $\leq 0,05$).

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Nicht adjustierte indirekte Vergleiche (d. h. Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator) stellen dabei keine valide Analysemethoden dar, der Einsatz einfacher adjustierter indirekter Vergleiche ist möglich⁷. Komplexe Verfahren für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche werden in der Literatur unterschiedlich bezeichnet, z. B. als „Mixed-Treatment-Comparison(MTC)-Meta-Analysen“⁸, „Multiple-Treatment-Meta-Analysen“⁹ oder auch „Netzwerk-Meta-Analysen“¹⁰, sie gehen aber im Prinzip von denselben wesentlichen Annahmen aus.

Grundannahme für solche komplexen Analysen ist die Annahme der Konsistenz innerhalb des analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist¹¹.

Da das Ergebnis eines indirekten Vergleichs maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen kann, ist die Wahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren zu begründen. Dies gilt insbesondere dann, wenn eine Beschränkung auf ein oder mehrere Brückenkomparatoren vorgenommen wird, obwohl Daten anderen Therapieoptionen, die ebenfalls als Brückenkomparatoren in

⁷ Glenny AM, Altman DG, Song F, Sakarovitch C, Deeks JJ, D'Amico R et al. Indirect comparisons of competing interventions. *Health Technol Assess* 2005; 9(26): 1-148.

⁸ Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Stat Med* 2004; 23(20): 3105-3124.

⁹ Caldwell DM, Ades AE, Higgins JP. Simultaneous comparison of multiple treatments: combining direct and indirect evidence. *BMJ* 2005; 331(7521): 897-900.

¹⁰ Salanti G, Higgins JPT, Ades AE, Ioannidis JPA. Evaluation of networks of randomized trials. *Stat Methods Med Res* 2008; 17(3): 279-301.

¹¹ B. Schöttker, D. Lüthmann, D. Boukhemair, and H. Raspe. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. *Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.*

Frage kommen, vorliegen. Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik genau und reproduzierbar zu beschreiben und die Annahme der Konsistenz zu untersuchen¹².

Beschreiben Sie detailliert und vollständig die zugrunde liegende Methodik des indirekten Vergleichs. Dabei sind mindestens folgende Angaben notwendig:

- *Benennung des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren und Begründung für die Auswahl.*
- *Genaue Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayesianischen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*
- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*
- *Art der Prüfung der Konsistenz zwischen den Ergebnissen direkter und indirekter Vergleiche.*
- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms in lesbarer Form ab und geben Sie an, welche Software Sie zur Berechnung eingesetzt haben (ggf. inklusive Spezifizierung von Modulen, Prozeduren, Packages etc.; siehe auch Modul 5 zur Ablage des Programmcodes).*
- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Da für Ixekizumab im Teilanwendungsgebiet A mit der RHBZ Studie eine direkt vergleichende Studie vorliegt, wurden keine indirekten Vergleiche durchgeführt.

¹² Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. *BMJ* 2009; 338: b1147.

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

In den nachfolgenden Abschnitten sind die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zu beschreiben. Abschnitt 4.3.1 enthält dabei die Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien, die mit dem zu bewertenden Arzneimittel durchgeführt wurden (Evidenzstufen Ia/Ib).

Abschnitt 4.3.2 enthält weitere Unterlagen anderer Evidenzstufen, sofern diese aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers zum Nachweis des Zusatznutzens erforderlich sind. Diese Unterlagen teilen sich wie folgt auf:

- Randomisierte, kontrollierte Studien für einen indirekten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sofern keine direkten Vergleichsstudien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen (Abschnitt 4.3.2.1)
- Nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2)
- Weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3)

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Nachfolgend sollen alle Studien (RCT), die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie alle Studien (RCT), für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, benannt werden. Beachten Sie dabei folgende Konkretisierungen:

- *Es sollen alle RCT, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden und deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle RCT, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.*
- *Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle nur solche RCT, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Fügen Sie dabei für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Angabe „Zulassungsstudie ja/nein“, Angabe über die Beteiligung (Sponsor ja/nein), Studienstatus (abgeschlossen, abgebrochen, laufend), Studiendauer und Therapiearme. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-4: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ^a	Therapie- arme
RHBS IXORA-S (NCT02561806)	nein	ja	laufend ^a	52 (+24) Wochen	Ixekizumab Ustekinumab
RHBZ (NCT02634801)	nein	ja	laufend ^a	24 (+36) Wochen	Ixekizumab Fumarsäure- ester Methotrexat
RHAZ ^b UNCOVER-1 (NCT01474512)	ja	ja	laufend ^a	60 (+204) Wochen	Ixekizumab Placebo
RHBA ^b UNCOVER-2 (NCT01597245)	ja	ja	laufend ^a	60 (+144) Wochen	Ixekizumab Etanercept Placebo
RHBC ^b UNCOVER-3 (NCT01646177)	ja	ja	laufend ^a	12 (+252) Wochen	Ixekizumab Etanercept Placebo
RHAG	ja	ja	abgeschlossen	29 Tage	Verschiedene Ixekizumab- Dosierungen Placebo
RHBL (NCT01777191)	ja	ja	abgeschlossen	12 (+40) Wochen	Ixekizumab in 2 Präsen- tationen (Fertigspritze vs. Auto- injektor)
RHAJ (NCT01107457)	ja	ja	abgeschlossen	16 Wochen	Verschiedene Ixekizumab- Dosierungen Placebo
RHBP (NCT02513550)	nein	Ja	laufend ^a	52 Wochen	Ixekizumab in verschie- denen Dosierungs- regimen
RHBQ (NCT02718898)	nein	ja	laufend ^a	12 (+40) Wochen	Ixekizumab Placebo
^a Basierend auf der Zeit von der Randomisierung bis zur letzten Prüfmedikationsdosis einschließlich Verlängerungsphasen (in Klammern). ^b Pivotal Studien. Stand: 23. Dezember 2016.					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-4 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dokuments maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Aufgelistet sind alle RCT mit finanzieller Beteiligung des pU für das zu bewertende Arzneimittel, die in der Indikation geplant oder durchgeführt wurden, oder derzeit noch laufen (Stand: 23. Dezember 2016).

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-4 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-5: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
RHBS IXORA-S	Vergleichstherapie entspricht nicht der vom G-BA bestimmten ZVT für das in diesem Modul 4A dargestellte Teilanwendungsgebiet (Ausschlusskriterium A3). Studie ist in Modul 4B dargestellt.
RHAZ UNCOVER-1	Vergleichstherapie entspricht nicht der vom G-BA bestimmten ZVT (Ausschlusskriterium A3).
RHBA UNCOVER-2	Vergleichstherapie entspricht nicht der vom G-BA bestimmten ZVT (Ausschlusskriterium A3).
RHBC UNCOVER-3	Vergleichstherapie entspricht nicht der vom G-BA bestimmten ZVT (Ausschlusskriterium A3).
RHAG	Vergleichstherapie entspricht nicht der vom G-BA bestimmten ZVT (Ausschlusskriterium A3).
RHBL	Vergleichstherapie entspricht nicht der vom G-BA bestimmten ZVT (Ausschlusskriterium A3).
RHAJ	Vergleichstherapie entspricht nicht der vom G-BA bestimmten ZVT (Ausschlusskriterium A3).
RHBP	Vergleichstherapie entspricht nicht der vom G-BA bestimmten ZVT (Ausschlusskriterium A3).
RHBQ	Vergleichstherapie entspricht nicht der vom G-BA bestimmten ZVT (Ausschlusskriterium A3).

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (d. h. über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Literaturrecherche ergeben haben, wie viele Treffer sich nach Entfernung von Dubletten ergeben haben, wie viele Treffer nach Sichtung von Titel und, sofern vorhanden, Abstract als nicht relevant angesehen wurden, wie viele Treffer im Volltext gesichtet wurden, wie viele der im Volltext gesichteten Treffer nicht relevant waren (mit Angabe der Ausschlussgründe) und wie viele relevante Treffer verblieben. Geben Sie zu den relevanten Treffern an, wie vielen Einzelstudien diese zuzuordnen sind. Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Geben Sie im Flussdiagramm auch das Datum der Recherche an. Die Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Orientieren Sie sich bei der Erstellung des Flussdiagramms an dem nachfolgenden Beispiel.

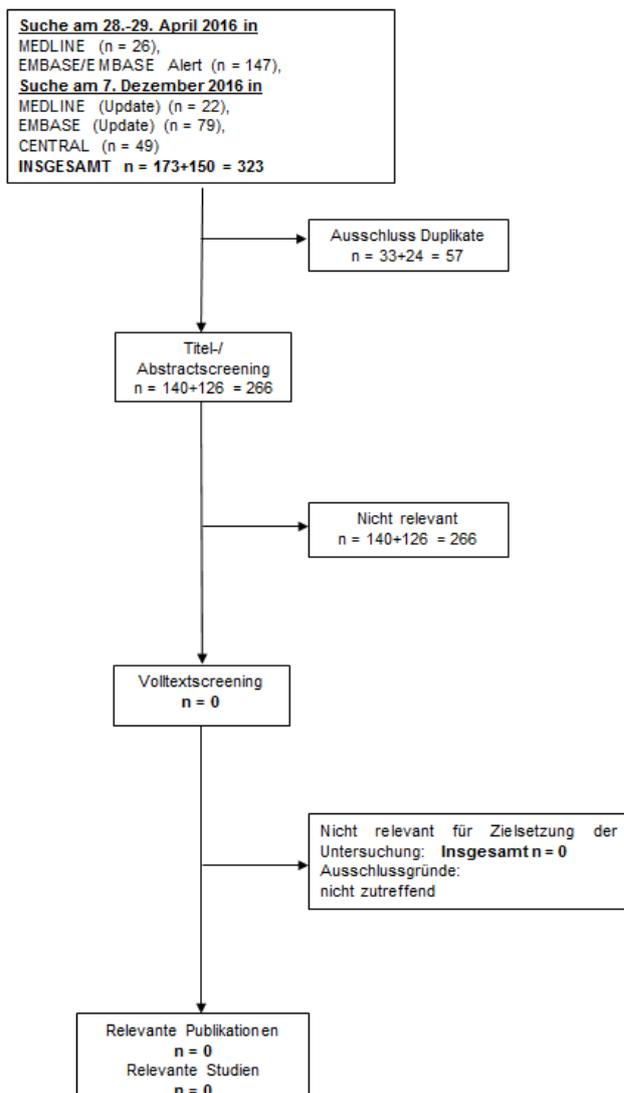


Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Eine bibliografische Suche nach Publikationen zu Studien wurde am 28.-29. April 2016, und am 07. Dezember 2016 in den Datenbanken MEDLINE[®], EMBASE[®] und EMBASE[®] Alert sowie in CENTRAL durchgeführt. Die Erstellung der Suchalgorithmen sowie die Selektion der relevanten Studien entsprechend der aufgeführten Ein- und Ausschlusskriterien wurden von zwei unabhängigen Gutachtern vorgenommen und abgestimmt.

Die systematische Suche in bibliografischen Datenbanken ergab nach Ausschluss von Duplikaten sowie der Selektion entsprechend der vordefinierten Ein- und Ausschlusskriterien auf Ebene von Titel und Abstract keine potenziell relevanten Publikationen, welche im Volltext gesichtet werden mussten.

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-4) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-6: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/abgebrochen/laufend)
RHBZ (NCT02634801)	Clinicaltrials.gov [61] ICTRP [62] EU Clinical Trials Register [63] PharmNet Bund [64]	ja	nein	laufend
^a Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-6 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Recherche in Studienregistern wurde für alle Register am 05. Dezember 2016 durchgeführt.

4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2 und 4.3.1.1.3) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich der verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.6 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Quellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch Zwischenzeilenüberschriften ggf. sinnvoll angeordnet werden, beispielsweise nach Therapieschema (Akut-/Langzeitstudien) und jeweils separat nach Art der Kontrolle (Placebo, zweckmäßige Vergleichstherapie, beides). Sollten Sie eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.

Tabelle 4-7: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
RHBZ	nein	ja	nein	ja [11]	ja Clinicaltrials.gov [61] ICTRP [62] EU Clinical Trials Register [63] PharmNet Bund [64]	nein
^a Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.7 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.6 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden. ^b Studie, für die der Unternehmer Sponsor war. ^c Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.						

4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Weitere Informationen zu Studiendesign, Studienmethodik und Studienverlauf sind in Anhang 4-E zu hinterlegen.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-8: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind / einfach verblindet / offen, parallel / cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
RHBZ	RCT, offen, 3-armig, parallel, verblindete Erhebung klinischer Endpunkte	Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die bislang keine systemische Therapie (außer Phototherapie) erhalten haben.	Ixekizumab (n = 54) Fumarsäureester (n = 54) Methotrexat (n = 54)	Screening: bis zu 30 Tage Behandlungsphase: 24 Wochen Optionale Verlängerung der Behandlungsphase: um weitere 36 Wochen ^a Nachbeobachtung: bis zu 24 Wochen	Ort: Multizentrisch, national; 28 Zentren in Deutschland. Zeitraum: Erster Patient randomisiert: 04 Februar 2016. Letzter Patient beendete Woche 24: 29. November 2016. Datenbankschluss für die Woche 24-Analyse: 19. Dezember 2016. Finaler Datenbankschluss: ausstehend.	Primärer Endpunkt: PASI 75 in Woche 24 Patientenrelevante sekundäre Endpunkte: Endpunkte zum Psoriasis Area and Severity Index (PASI) Betroffene Körperoberfläche (BSA) Endpunkte zum Juckreiz (Juckreiz NRS) Endpunkte zu Hautschmerzen (Hautschmerzen VAS) Gesichts- und Hals-Beteiligung Beteiligung des Genitalbereichs Endpunkte zur psoriatischen Nagelbeteiligung (NAPPA) Patientenrelevanter Therapienutzen (PBI) Endpunkte zum Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (SF-36, DLQI, NAPPA-QoL) Endpunkte zur Sicherheit ([S]UE, AESI/konsolidierte Begriffe).

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
	<RCT, doppelblind / einfach verblindet / offen, parallel / cross-over etc.>	<relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>		<ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>		
<p>AESI: Adverse Event of Special Interest; BSA: Body Surface Area; DLQI: Dermatology Life Quality Index; EQ-5D: European Quality of Life – 5 Dimensions; FAE: Fumarsäureester; IXE: Ixekizumab; MTX: Methotrexat; NAPPA: Nail Assessment in Psoriasis and Psoriatic Arthritis; NAPPA-QoL: Nail Assessment in Psoriasis and Psoriatic Arthritis – Quality of Life; NRS: Numeric Rating Scale; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; PBI: Patient Benefit Index; QoL: Quality of Life; RCT: Randomized Controlled Trial; SF-36: Lebensqualitäts-Fragebogen Short Form mit 36 Items; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala.</p> <p>^a In dieser Studienphase können Patienten in Absprache mit dem Prüfarzt entscheiden, die Behandlung mit Ixekizumab, Methotrexat oder Fumarsäureestern weiterzuführen. Patienten im FAE- und MTX-Arm können nach einem Washout (Dauer: mindestens eine Woche bis ungefähr 2 Wochen) zu Ixekizumab wechseln. Patienten, die die Therapie mit Methotrexat oder Fumarsäureestern fortsetzen, scheiden aus der Studie aus.</p>						

Tabelle 4-9: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	IXE	FAE	MTX																																																		
RHBZ	<p>Induktionsphase: Subkutane Injektion von jeweils 80 mg: Initial: 2 x 80 mg (Woche 0) Woche 2–12: 1 x 80 mg alle 2 Wochen (Woche 2, 4, 6, 8, 10 und 12)</p> <p>Erhaltungsphase: Subkutane Injektion von jeweils 80 mg alle 4 Wochen: (Woche 16 und 20)</p> <p>Optionale Extension: Subkutane Injektion von jeweils 80 mg alle 4 Wochen: (Woche 24-56)</p>	<p>Orale Gabe nach Vorgaben der Fachinformation Fumaderm® initial/Fumaderm®:</p> <p>Anwendungsschema Fumaderm initial:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Woche</th> <th colspan="3">Dosierung</th> </tr> <tr> <th>Morgens</th> <th>Mittags</th> <th>Abends</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1</td> <td>–</td> <td>–</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>1</td> <td>–</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>3</td> <td>1</td> <td>1</td> <td>1</td> </tr> </tbody> </table> <p>Anwendungsschema Fumaderm:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Woche</th> <th colspan="3">Dosierung</th> </tr> <tr> <th>Morgens</th> <th>Mittags</th> <th>Abends</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1</td> <td>–</td> <td>–</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>1</td> <td>–</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>3</td> <td>1</td> <td>1</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>4</td> <td>1</td> <td>1</td> <td>2</td> </tr> <tr> <td>5</td> <td>2</td> <td>1</td> <td>2</td> </tr> <tr> <td>6</td> <td>2</td> <td>2</td> <td>2</td> </tr> </tbody> </table> <p>Die Dosis wurde entsprechend dem Anwendungsschema erhöht, bis der Patient ein ausreichendes klinisches Ansprechen (mindestens PASI 75) erreicht hatte. Die maximale tägliche Dosierung von 3 x 2 Tabletten Fumaderm durfte nicht überschritten werden. Die Dosierung konnte bei Auftreten einer UE reduziert werden. Nach Erreichen eines adäquaten PASI-Ansprechens (mindestens PASI 75), lag die Entscheidung über eine optimale Dosis, die zu einem für den Patienten optimalen Ansprechen führt, im Ermessen des Prüfarztes.</p> <p>Optionale Extension: Woche 25 bis ggf. 26: Auswaschphase ohne Medikation (7 bis ca. 14 Tage).</p> <p>Gefolgt von 2 x 80 mg Ixekizumab zu Woche 0, 80 mg Ixekizumab alle 2 Wochen bis Woche 12, danach 80 mg Ixekizumab alle 4 Wochen.</p>	Woche	Dosierung			Morgens	Mittags	Abends	1	–	–	1	2	1	–	1	3	1	1	1	Woche	Dosierung			Morgens	Mittags	Abends	1	–	–	1	2	1	–	1	3	1	1	1	4	1	1	2	5	2	1	2	6	2	2	2	<p>Orale Gabe nach Vorgaben der Fachinformation:</p> <p>Initiale Dosierung 7,5 mg/Woche, mit einer schrittweisen Dosiserhöhung von 5–7,5 mg/Woche, bis eine Dosis von 15 mg/Woche erreicht wurde. Falls ein PASI 50-Ansprechen nicht bis Woche 8 erreicht wurde, wurde die Dosis auf 20 mg/Woche erhöht. Falls ein PASI 75-Ansprechen nicht bis Woche 16 erreicht wurde, erfolgte eine Erhöhung der Dosis auf 25 mg/Woche.</p> <p>Die individuelle maximale Wochendosis konnte je nach Ansprechen und Verträglichkeit im Ermessen des Prüfarztes bis zu 30 mg/Woche betragen.</p> <p>Die Dosis konnte bei Auftreten eines UE reduziert werden.</p> <p>Zusätzlich wurde die orale Gabe von 5 mg/Woche Folsäure 24 Stunden nach der Methotrexat-Gabe empfohlen.</p> <p>Optional: Woche 25 bis ggf. 26: Auswaschphase ohne Medikation (7 bis ca. 14 Tage).</p> <p>Gefolgt von 2 x 80 mg Ixekizumab zu Woche 0, 80 mg Ixekizumab alle 2 Wochen bis Woche 12, danach 80 mg Ixekizumab alle 4 Wochen.</p>
Woche	Dosierung																																																				
	Morgens	Mittags	Abends																																																		
1	–	–	1																																																		
2	1	–	1																																																		
3	1	1	1																																																		
Woche	Dosierung																																																				
	Morgens	Mittags	Abends																																																		
1	–	–	1																																																		
2	1	–	1																																																		
3	1	1	1																																																		
4	1	1	2																																																		
5	2	1	2																																																		
6	2	2	2																																																		
FAE: Fumarsäureester; IXE: Ixekizumab; MTX: Methotrexat; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; UE: unerwünschtes Ereignis.																																																					

Beschreibung der RHBZ Studie

RHBZ Studiendesign

Die RHBZ Studie ist eine nationale, multizentrische, randomisierte, 3-armige, aktiv-kontrollierte, offene, parallele Phase 3b Studie mit verblindeter Erhebung der klinischen Endpunkte zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Ixekizumab im Vergleich zu Fumarsäureestern und Methotrexat bei erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie geeignet sind und bislang keine systemische Therapie (außer Phototherapie) erhalten haben.

Die RHBZ Studie wird seit Februar 2016 (erster Patient randomisiert) an 28 Zentren in Deutschland durchgeführt.

Die Fallzahlplanung der RHBZ Studie basierte auf einer PASI 75-Ansprechrage von 60% für Fumarsäureester und Methotrexat sowie einer Ansprechrage von 92% für Ixekizumab in Woche 24. Eine Behandlungsarmgröße von 54 ergab damit eine Power von 97% pro Behandlungsarm-Vergleich. Da die primäre Analyse auf dem NRI-Prinzip beruht, das nur tatsächlich beobachtetes Ansprechen als Erfolg wertet, mussten die Behandlungsarmgrößen nicht für Behandlungsabbrecher angepasst werden.

Zielkriterien der RHBZ Studie

Das primäre Zielkriterium der Studie war zu testen, ob Ixekizumab den konventionellen Systemtherapeutika Fumarsäureester und Methotrexat hinsichtlich des PASI 75-Ansprechens in Woche 24 überlegen ist.

Sekundäre Zielkriterien beinhalteten Wirksamkeitsvariablen, ermittelt anhand des PASI, des static Physician Global Assessments (sPGA) Score, der betroffenen Körperoberfläche (BSA), des Palmoplantar Psoriasis Severity Index (PPASI), des Psoriasis Scalp Severity Index (PSSI), des NAPPA, des PBI, der Juckreiz NRS, der Hautschmerzen VAS, des Quick Inventory of Depressive Symptomatology-Self Reports (QIDS-SR 16), des Patient's Global Assessment of Disease Severity, des Work Productivity Activity Impairment Questionnaire – Psoriasis (WPAI-PSO), der Beteiligung des Gesichts/Halses und des Genitalbereichs, der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (EQ-5D, SF-36, DLQI), des Systemic Treatment Adherence Questionnaire (STAQ), des Patient Global Assessment of Disease Severity, des Psoriasis Skin Appearance Bothersomeness (PSAB) sowie von Sicherheitsvariablen und Immunogenität von Ixekizumab.

Die Endpunkterhebung für die im vorliegenden Modul 4A dargestellten Variablen erfolgte verblindet für Endpunkte ermittelt anhand des PASI, der BSA (einschließlich der Gesichts- und Halsbeteiligung und der Beteiligung des Genitalbereichs) sowie des NAPPA-CLIN, und unverblindet für patientenberichtete Endpunkte zu Juckreiz NRS, Hautschmerzen VAS, NAPPA-PBI, PBI, SF-36, DLQI und NAPPA-QoL sowie zur Sicherheit.

Die Beschreibung der patientenrelevanten Endpunkte erfolgt in den jeweiligen Tabellen in den folgenden Abschnitten.

Diagnose und Haupteinschluss- bzw. Ausschlusskriterien

Eingeschlossen wurden erwachsene Patienten (≥ 18 Jahre) mit einer seit mindestens sechs Monaten vor Baseline (Woche 0; Visite 2) bestehenden mittelschweren bis schweren chronischen Plaque-Psoriasis.

In der RHBZ Studie wurde eine mittelschwere bis schwere Psoriasis über die Einschlusskriterien definiert als das Vorliegen eines PASI Scores > 10 und eines DLQI Total Scores > 10 oder einer BSA > 10 und eines DLQI Total Scores > 10 zum Screening und zur Baseline; im Zuge der Konzeption der Studie entschied sich der pU mit der Hinzunahme des DLQI Total Scores > 10 als Einschlusskriterium in Ergänzung zum PASI oder BSA für eine Umsetzung des Konsensus von europäischen Dermatologen, welcher in der deutschen Leitlinie zitiert ist.

Die Patienten mussten für eine systemische Therapie geeignet sein, durften bislang jedoch nicht mit einer systemischen Therapie außer Phototherapie behandelt worden sein.

Ausgeschlossen wurden Patienten, die eine vorwiegend pustulöse, erythrodermale und/oder guttate Form bzw. arzneimittelinduzierte Psoriasis aufwiesen oder zuvor mit einer systemischen Therapie behandelt wurden. Ebenfalls ausgeschlossen waren Patienten, die in den letzten vier Wochen eine Phototherapie oder in den letzten zwei Wochen topische Therapien (mit Ausnahme schwach bis mittelstark wirksamer topischer Steroide im Bereich von Gesicht, Achselhöhle, Leisten- und/oder Genitalbereich) erhielten. Eine detaillierte Übersicht aller Ein- und Ausschlusskriterien findet sich in Tabelle 4-108 in Anhang 4-E.

Randomisierung

Die Randomisierung der Patienten in die drei Behandlungsarme (IXE-Arm, FAE-Arm oder MTX-Arm) erfolgte mittels einer computergenerierten Randomisierungssequenz im Verhältnis 1:1:1. Aufgrund der Studiengröße erfolgte keine weitere Stratifizierung.

Behandlungsregime und Dauer der Behandlung

Das Behandlungsregime für Ixekizumab, Fumarsäureester und Methotrexat erfolgte gemäß den Vorgaben der jeweiligen Fachinformation [1, 4, 6].

Im IXE-Arm erfolgte die Gabe von Ixekizumab gemäß Fachinformation als subkutane Injektion initial in einer Dosierung von 2 x 80 mg (zwei Injektionen) in Woche 0, gefolgt von 80 mg (jeweils eine Injektion) alle zwei Wochen in Woche 2, 4, 6, 8, 10 und 12, und im Anschluss 80 mg (jeweils eine Injektion) in Woche 16 und 20.

Im FAE-Arm wurde Fumaderm[®] initial/Fumaderm[®] entsprechend der Vorgaben der Fachinformation patienten-individuell oral verabreicht. Die Gabe von Fumaderm[®] initial (105 mg Fumarsäureester/Tablette) erfolgte in der ersten Woche mit je 1 Tablette täglich, in der zweiten Woche mit je 2 Tabletten täglich, sowie ab der dritten Woche mit je 3 Tabletten

täglich. Nach dem Aufbrauchen der Packung Fumaderm[®] initial wurde die Behandlung unmittelbar mit Fumaderm[®] fortgesetzt. Auch die Dosis von Fumaderm[®] (215 mg Fumarsäureester/Tablette) wurde ab Woche 3 über sechs Wochen patientenindividuell mit einer wöchentlichen Dosissteigerung um je eine Tablette/Tag von 1 x 1 Tablette/Tag auf maximal 3 x 2 Tabletten/Tag optimiert. Die Dosierung von Fumaderm wurde bei guter Verträglichkeit solange erhöht, bis ein adäquates klinisches Ansprechen, jedoch mindestens ein PASI 75-Ansprechen, erreicht wurde. Die maximale Dosierung von 3 x 2 Tabletten täglich musste dabei nicht ausgeschöpft werden. Bei Auftreten von UE konnte die Dosierung jederzeit verringert werden. Nach Erreichen eines relevanten klinischen Ansprechens lag die Entscheidung über eine optimale Dosis im Ermessen des Prüfarztes.

Im MTX-Arm erfolgte die orale Gabe von Methotrexat nach Vorgaben der Fachinformation in Abstimmung mit der deutschen S3-Leitlinie und der europäischen Leitlinie mit einer initialen Dosierung von 7,5 mg/Woche, die schrittweise um 5–7,5 mg/Woche erhöht wurde, bis eine Dosis von 15 mg/Woche erreicht wurde. Falls ein PASI 50-Ansprechen nicht bis Woche 8 erreicht werden konnte, wurde die Dosis auf 20 mg/Woche erhöht. Falls ein PASI 75-Ansprechen nicht bis Woche 16 erreicht werden konnte, erfolgte eine Erhöhung der Dosis auf 25 mg/Woche. Die individuelle maximale Wochendosis konnte je nach Ansprechen und Verträglichkeit im Ermessen des Prüfarztes bis zu 30 mg/Woche betragen. Bei Auftreten eines UE konnte die Dosierung jederzeit reduziert werden. Zusätzlich wurde die orale Gabe von 5 mg/Woche Folsäure 24 Stunden nach der Methotrexat-Gabe empfohlen [19].

Nach Beendigung der Woche 24 konnten alle Patienten an einer anschließenden Extensionsphase mit Ixekizumab teilnehmen, falls sie nach Ansicht des Prüfarztes davon profitieren konnten und die Patienten dies wünschten. Die Gabe von Ixekizumab erfolgte für Patienten im IXE-Arm weiterhin alle vier Wochen in einer Dosierung von 80 mg.

Patienten im FAE- oder MTX-Arm konnten ihre bisherige Therapie fortsetzen und schieden damit aus der Studie aus. Sofern Patient und Prüfarzt die Umstellung von Fumarsäureestern bzw. Methotrexat auf Ixekizumab für sinnvoll erachteten, erhielt der Patient nach einer Auswaschphase von 7 bis ca. 14 Tagen initial eine Ixekizumab Dosis von 2 x 80 mg, dann in Extensionswoche 2 bis 12 jeweils 80 mg alle zwei Wochen, sowie in Extensionswoche 16 bis 32 jeweils 80 mg alle vier Wochen.

Abbildung 4-2 zeigt eine Übersicht zum Design der RHBZ Studie.

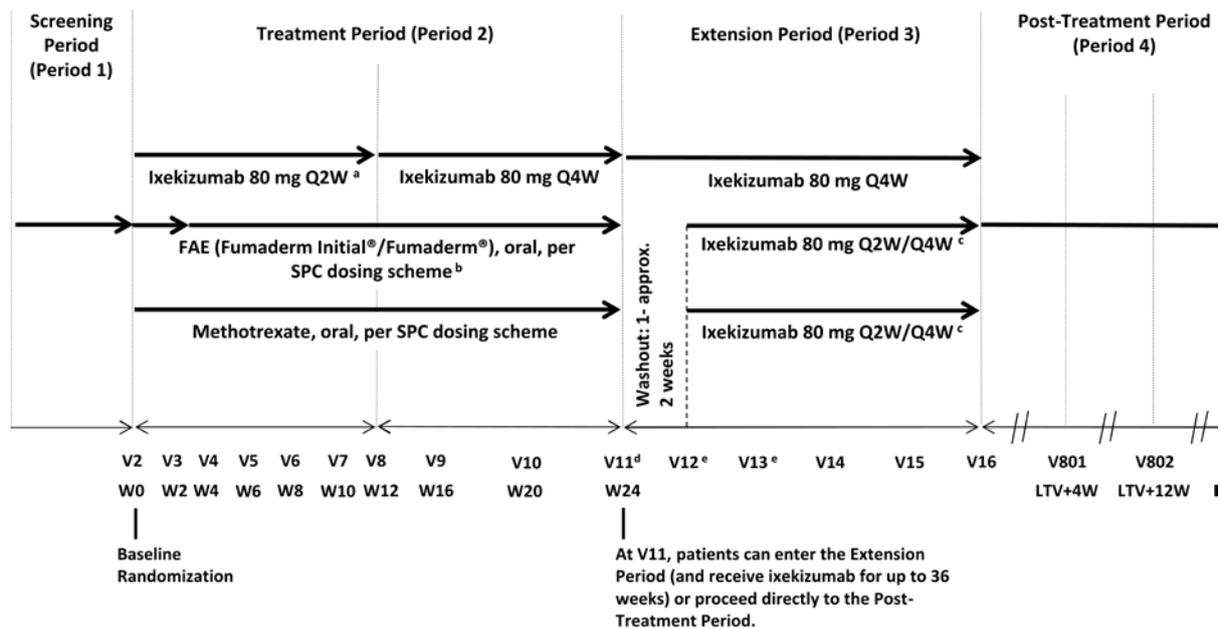


Abbildung 4-2: Illustration des Designs der RHBZ Studie

FAE: Fumarsäureester; LTV: letzte Behandlungsvisite während der Periode 2, 3 oder vorzeitige Abbruchvisite; Q2W: alle 2 Wochen; Q4W: alle 4 Wochen; SC: subkutan; SPC: Fachinformation; W: Woche; V: Visite.

^a Nach der initialen Dosis von 160 mg Ixekizumab (zwei 80 mg-Injektionen subkutan), wurden zunächst je 80 mg zweiwöchentlich injiziert (beginnend in Woche 2 bis Woche 12) sowie je 80 mg vierwöchentlich danach.

^b Therapie wurde begonnen mit Fumaderm[®] initial und danach fortgesetzt mit Fumaderm[®].

^c Für Patienten, die die Behandlung wechseln, werden nach einer Auswaschphase und der 160 mg Startdosis von Ixekizumab (zwei 80 mg Injektionen), 80 mg zweiwöchentlich beginnend in der Extensionswoche 2 bis Extensionswoche 12 und danach vierwöchentlich injiziert.

^d Extensionswoche 0 für Patienten, die mit Ixekizumab weiterbehandelt werden.

^e Nur für Patienten, welche die Behandlung wechselten; V12 ist Extensionswoche 0 für diese Patienten.

Statistische Auswertung

Folgende Analyse-Populationen wurden für die statistische Auswertung der Studienergebnisse im SAP a priori definiert:

- ITT Population: Alle randomisierten Patienten analog der Zuteilung in die Behandlungsarme entsprechend ihrer Randomisierung. Diese Population wurde für Analysen zu den Zielgrößen der Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität herangezogen, mit Ausnahme der weiter unten gelisteten spezifischen Subpopulationen.
- Safety Population: Alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der zugeteilten Studienmedikation erhielten. Diese Population wurde für die Analysen zur Sicherheit herangezogen.
- Spezifische Subpopulationen:
 - Itch NRS Population: Alle Patienten der ITT Population mit einem Juckreiz NRS Score ≥ 4 bei Baseline. Diese Population wurde für die Analyse des Anteils der Patienten mit einer Reduktion des Juckreizes um ≥ 4 Punkte in Woche 24 herangezogen.
 - Face/Neck Ps Population: Alle Patienten der ITT Population mit sichtbarer Psoriasis in Gesicht und/oder am Hals bei Baseline. Diese Population wurde für die Analyse des Anteils der Patienten mit Erreichen einer Erscheinungsfreiheit von Gesicht und Hals in Woche 24 herangezogen
 - Genital Ps Population: Alle Patienten der ITT Population mit Psoriasis im Genitalbereich bei Baseline. Diese Population wurde für die Analyse des Anteils der Patienten mit Erreichen einer Erscheinungsfreiheit im Genitalbereich in Woche 24 herangezogen.
 - Nail Ps Population: Alle Patienten der ITT Population mit psoriatischer Nagelbeteiligung entsprechend klinischer Beurteilung bei Baseline. Diese Population wurde für die Analyse der Endpunkte zur psoriatischen Nagelbeteiligung in Woche 24 herangezogen.

Das Ende der Studie ist definiert als das Datum der letzten Visite oder der letzten geplanten Prozedur für den letzten Patienten gemäß CSP.

Beschreibung der RHBZ Analyse-Populationen

Die RHBZ Studie wird an 28 Zentren in Deutschland mit insgesamt 162 randomisierten Patienten durchgeführt. In Anbetracht der vorgesehenen Patientenzahl wurde keine Stratifizierung durchgeführt.

Die ITT Population umfasste 54 Patienten im IXE-Arm, 54 Patienten im FAE-Arm sowie 54 Patienten im MTX-Arm.

Die Safety Population umfasste 54 Patienten im IXE-Arm, 52 Patienten im FAE-Arm sowie 52 Patienten im MTX-Arm.

Die Itch NRS Population umfasste 46 Patienten im IXE-Arm, 47 Patienten im FAE-Arm sowie 46 Patienten im MTX-Arm.

Die Face/Neck Ps Population umfasste 33 Patienten im IXE-Arm, 34 Patienten im FAE-Arm sowie 36 Patienten im MTX-Arm.

Die Genital Ps Population umfasste 20 Patienten im IXE-Arm, 24 Patienten im FAE-Arm sowie 24 Patienten im MTX-Arm.

Die Nail Ps Population umfasste 35 Patienten im IXE-Arm, 29 Patienten im FAE-Arm sowie 27 Patienten im MTX-Arm.

Beschreibung der Patienten Disposition

Der Patientenfluss wird gemäß CONSORT-Flow-Chart dargestellt (siehe Anhang 4-E).

Bis Woche 24 brach ein größerer Anteil der Patienten im FAE-Arm die Studienbehandlung aufgrund UE oder Entscheidung des Patienten ab als im IXE- und MTX-Arm (Abbruch wegen UE: IXE-Arm: 2 Patienten; FAE-Arm: 20 Patienten; MTX-Arm: keine Patienten; Abbruch aufgrund Patientenentscheidung: IXE-Arm: 1 Patient; FAE-Arm: 6 Patienten; MTX-Arm: 1 Patient).

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Sollte es Unterschiede zwischen den Studien geben, weisen Sie in einem erläuternden Text darauf hin.

Demografische sowie Krankheitscharakteristika der Studienpopulation und Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

In Tabelle 4-10 sind die demografischen sowie Krankheitscharakteristika in der ITT Population der RHBZ Studie nach Behandlungsarmen dargestellt.

Tabelle 4-10: Charakterisierung der Studienpopulation: Demografische und Krankheitscharakteristika zu Baseline nach Behandlungsarm in der RCT RHBZ mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population)

Merkmal	IXE N = 54	FAE N = 54	MTX N = 54
Alter (Jahre)			
MW	44,3	43,1	38,7
SD	13,84	14,16	12,90
Geschlecht (Anzahl [%])			
Weiblich	12 (22,2)	11 (20,4)	18 (33,3)
Männlich	42 (77,8)	43 (79,6)	36 (66,7)
Ethnische Zugehörigkeit(Anzahl [%])			
Kaukasier	43 (79,6)	44 (81,5)	42 (77,8)
Schwarze oder Afro-Amerikaner	0 (-)	0 (-)	0 (-)
Amerik. Indianer oder Ureinwohner Alaskas	0 (-)	0 (-)	0 (-)
Asiaten	1 (1,9)	0 (-)	3 (5,6)
Ureinwohner Hawaiis oder andere pazifische Inselbewohner	0 (-)	0 (-)	0 (-)
Mehrere Zugehörigkeiten	10 (18,5)	10 (18,5)	9 (16,7)
Gewicht (kg)			
MW	86,3	92,8	90,20
SD	17,86	21,60	23,83
Body Mass Index (BMI)			
MW	27,8	29,6	29,3
SD	5,15	6,13	6,98
Dauer der Psoriasis-Erkrankung (Jahre)^a			
MW	13,9	14,00	12,9
SD	13,40	14,01	10,35
Baseline PASI Score			
MW	18,8	19,8	17,8
SD	8,25	8,96	7,05
Baseline DLQI Total Score			
MW	15,1	16,4	16,6
SD	4,73	6,20	5,27
Vorbehandlung mit mindestens einer Psoriasis Therapie^b (Anzahl [%])			
ja	47 (87,0)	42 (77,8)	41 (75,9)
nein	7 (13,0)	12 (22,2)	13 (24,1)

Merkmal	IXE N = 54	FAE N = 54	MTX N = 54
BMI: Body Mass Index; DLQI: Dermatology Life Quality Index; FAE: Fumarsäureester; IXE: Ixekizumab; MTX: Methotrexat; MW: Mittelwert; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; PUVA: Psoralen und Ultraviolett A Licht; SD: Standardabweichung.			
^a Zeit seit erster Diagnose der Psoriasis.			
^b Beinhaltet topische und/oder Phototherapie.			

Das mittlere (SD) Alter der Patienten im IXE-Arm betrug 44,3 (13,84) Jahre, im FAE-Arm 43,1 (14,16) Jahre und im MTX-Arm 38,7 (12,90) Jahre. 77,8% der Patienten im IXE-Arm waren männlich, 79,6% im FAE-Arm und 66,7% im MTX-Arm.

Die überwiegende Mehrheit der Patienten waren Kaukasier (79,6% im IXE-Arm, 81,5% im FAE-Arm und 77,8% im MTX-Arm). Mehrere ethnische Zugehörigkeiten berichteten 18,5% der Patienten im IXE-Arm, 18,5% der Patienten im FAE-Arm und 16,7% der Patienten im MTX-Arm. Ein Patient im IXE-Arm (1,9%) und drei Patienten im MTX-Arm (5,6%) waren asiatischer Herkunft.

Das mittlere (SD) Gewicht der Patienten im IXE-Arm betrug 86,3 (17,86) kg, im FAE-Arm 92,8 (21,60) kg und im MTX-Arm 90,2 (23,83) kg. Patienten im IXE-Arm hatten einen mittleren (SD) BMI von 27,8 (5,15), im FAE-Arm von 29,6 (6,13) und im MTX-Arm von 29,3 (6,98).

Die mittlere (SD) Dauer der Psoriasis-Erkrankung betrug 13,9 (13,40) Jahre im IXE-Arm, 14,0 (14,01) Jahre im FAE- und 12,9 (10,35) Jahre im MTX-Arm. Im IXE-Arm betrug der mittlere (SD) PASI Score 18,8 (8,25), im FAE-Arm 19,8 (8,96) und im MTX-Arm 17,8 (7,05). Der mittlere (SD) DLQI Total Score betrug im IXE-Arm 15,1 (4,73), im FAE-Arm 16,4 (6,20) und im MTX-Arm 16,6 (5,27).

Mehr als drei Viertel der Patienten über alle drei Behandlungsarme waren zu Baseline mit mindestens einer topischen und/oder Phototherapie vorbehandelt.

Zusammenfassend waren die demografischen und krankheitsbezogenen Patientencharakteristika zwischen den Behandlungsarmen der ITT Population ausgeglichen.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse der RHBZ Studie auf den deutschen Versorgungskontext ist unter Berücksichtigung des Studiendesigns und der Patientenpopulation gegeben, wie im Folgenden erörtert:

Die empfohlenen Diagnose- und Behandlungsrichtlinien der deutschen Leitlinie wurden beim Design der RHBZ Studie berücksichtigt [16, 19]; Ixekizumab wurde zulassungsgemäß

angewendet. Die ZVT Fumarsäureester sowie Methotrexat wurden ebenfalls zulassungsgemäß und gemäß deutscher Versorgungspraxis verabreicht.

Die RHBZ Studie wird ausschließlich in deutschen Studienzentren durchgeführt. Ein Vergleich der Charakteristika der Patienten in der RHBZ Studie mit Psoriasis Patienten aus Deutschland in der PsoHealth3 Studie [65] und im Psoriasis Register PsoBest [66] ergab ein ähnliches Patientenprofil.

Das mittlere (SD) Alter der Patienten in der RHBZ Studie war etwas niedriger im Vergleich zur PsoHealth3 Studie (42,1 [13,8] Jahre vs. 51,9 [14,3] Jahre) und zum PsoBest Register (42,1 vs. 47,3). Mit mehr als zwei Dritteln männlicher Patienten sind in der RHBZ Studie mehr Männer als Frauen vertreten, ein ähnlicher Trend wurde in der PsoHealth3 Studie und im PsoBest Register beobachtet. Der mittlere BMI der Patienten war in der RHBZ Studie, PsoHealth3 und im PsoBest Register ebenfalls vergleichbar.

Die mittlere (SD) Zeit von der ersten Diagnose der Psoriasis war mit 13,6 Jahren (12,6) in der RHBZ Studie kürzer als mit 21,6 (15,4) Jahren in der PsoHealth3 Studie, wobei die Daten eine hohe Streuung aufwiesen. Im PsoBest Register betrug die mittlere Zeit von der ersten Diagnose der Psoriasis in der Gesamtpopulation 18,2 Jahre, und in der Kohorte der Patienten, die noch nicht mit einem Biologikum behandelt wurden, 16,5 Jahre; sie war damit vergleichbar mit der RHBZ Studienpopulation.

Methotrexat wurde vom G-BA als ZVT unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus in Verbindung mit dem klinischen Verlauf bestimmt [2]. Der Zulassungstext für Methotrexat lautet wie folgt: Methotrexat ist zugelassen zur Behandlung von Patienten mit schwerer Plaque-Psoriasis, bei denen eine herkömmliche Therapie nicht geeignet oder nicht wirksam ist [6].

Methotrexat wurde im Rahmen der RHBZ Studie konform zum Zulassungstext in Verbindung mit dem klinischen Verlauf eingesetzt:

Für die Definition einer schweren Psoriasis gibt es laut S3-Leitlinie keine allgemeingültigen Kriterien [16]. Auch lag zu Zeiten der Psoriasis-Zulassung von Methotrexat (1991) keine Leitlinie vor, die eine derartige Definition hätte vorgeben können [67, 68]. Die aktuelle deutsche Leitlinie sowie Dermatologen im heutigen Versorgungsalltag unterscheiden bei der Wahl der Therapie nicht zwischen mittelschwerer und schwerer Psoriasis [68]. Sie empfehlen bzw. praktizieren einen Einsatz von Methotrexat für die in dieser Studie vertretene Patientenpopulation mit einer mittelschweren bis schweren Psoriasis (hier: PASI > 10 oder BSA > 10). Darüber hinaus können in die Bestimmung des Schweregrads und damit in die Therapieentscheidung weitere Faktoren wie die Lebensqualität, die Lokalisation der Erkrankung (sichtbarer Bereich, Genitalbereich), besondere Symptome (Juckreiz), Ansprechen auf Therapien oder Krankheitslast eingehen [16, 19].

Gemäß Einschlusskriterien der RHBZ Studie hatte entweder ein PASI > 10 oder ein BSA > 10 bei Screening und Baseline vorzuliegen. In der RHBZ Studie hatten insgesamt

63,58% der Patienten psoriatische Läsionen im Gesicht-Hals-Bereich, 41,98% im Genitalbereich und 56,17% an den Nägeln. Unter Juckreiz ≥ 4 Punkten auf der Juckreiz NRS Skala litten zu Baseline 85,80% der Patienten.

Zum Zeitpunkt der Zulassung von Methotrexat zur Psoriasisstherapie im Jahr 1991 waren die im Zulassungstext genannten „herkömmlichen Therapiemöglichkeiten“ auf topische Arzneimittel beschränkt [67]. Der Einsatz von Methotrexat in der Psoriasis entspricht daher im heutigen Sprachgebrauch Patienten, die für eine systemische Therapie in Frage kommen [68-70].

Damit entspricht nach Auffassung des pU die Patientenpopulation der Studie der Zulassung von Methotrexat sowie dem leitliniengerechten Einsatz für Methotrexat.

Zusammenfassend sind die Ergebnisse der RHBZ Studie grundsätzlich auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der RCT auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-11: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
RHBZ	ja	ja	nein	nein ^a	ja	ja ^a	niedrig

^a Separate verblindete Erhebung der klinischen Endpunkte.

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

In der multizentrischen, randomisierten, 3-armigen, aktiv-kontrollierten, offenen, parallelen Phase 3b RHBZ Studie wurden die Patienten im Verhältnis 1:1:1 mittels einer computergenerierten Randomisierungssequenz auf die drei Behandlungsarme verteilt. Die Zuteilung der Behandlungsarme erfolgte verdeckt und zentral über ein interaktives Web-Response-System. Die Zuordnung wurde durch Eingabe einer Kontrollnummer (die auf

der Studienmedikation aufgedruckt war) durch das Personal des Prüfzentrums bestätigt und kontrolliert.

Die Behandlung erfolgte offen für Patienten und behandelnde Prüfarzte. Ein verblindetes Studiendesign war nicht umsetzbar, da eine Verblindung der Behandlung gegenüber Patienten und Prüfarzten aufgrund der laut Fachinformation und damit im CSP vorgegebenen patientenindividuellen Dosierung der Fumarsäureester und von Methotrexat nicht aufrecht erhalten werden konnte. Der behandelnde Prüfarzt war verantwortlich für eine patientenindividuelle Dosisescalation und –deescalation, gemäß Wirksamkeit und Verträglichkeit der Medikation für den Patienten.

Um das Verzerrungspotenzial für die klinischen Endpunkte zu reduzieren, wurden im CSP die folgenden Maßnahmen festgelegt: Zur Beurteilung von klinischen Scores und anderen klinischen Endpunkten wurden verblindete Endpunkterheber herangezogen, die weder über die Medikation informiert noch sonst in der Studiendurchführung einschließlich der Sicherheitsbewertung involviert waren. Um die Verblindung der Endpunkterheber aufrechtzuerhalten, wurden die Patienten verpflichtet, nicht über ihre Medikation, UE, etc. zu sprechen. Bei versehentlicher Entblindung musste der Endpunkterheber für diesen Patienten ersetzt werden.

Die patientenberichteten Outcomes mittels Patientenfragebögen erfolgten durch die Patienten selbst, also unverblindet. Ebenso wurde die Sicherheitsbewertung durch die unverblindeten Prüfarzte durchgeführt. Damit konnte ggf. eine Dosisanpassung erfolgen.

Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Aspekte.

Insgesamt wurde das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig eingestuft.

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens beruht. Geben Sie dabei an, welche dieser Endpunkte in den relevanten Studien jeweils untersucht wurden. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-12: Matrix der Endpunkte in der eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Messinstrument/Outcome Endpunkt	Mortalität	Morbidität	Gesundheits- bezogene Lebens- qualität	Sicherheit
RHBZ	ja	ja	ja	ja
Gesamtmortalität	•			
PASI Psoriasis Area and Severity Index (PASI)				
<i>Veränderung des PASI Scores von Baseline bis Woche 24</i>		•		
Anteil der Patienten mit einer PASI-Reduktion in Woche 24 getrennt nach PASI 75, PASI 90 und PASI 100		•		
<i>Zeit bis zum erstmaligen Erreichen eines PASI 75, PASI 90 und PASI 100</i>		•		
Betroffene Körperoberfläche (BSA)				
Veränderung des prozentualen Anteils der betroffenen Körperoberfläche (BSA) von Baseline bis Woche 24		•		
Juckreiz NRS				
<i>Veränderung des NRS Scores für Juckreiz von Baseline bis Woche 24</i>		•		
Anteil der Patienten mit einer Reduktion des NRS Scores für Juckreiz um ≥ 4 Punkte in Woche 24		•		
<i>Zeit bis zum erstmaligen Erreichen einer Reduktion des Juckreizes um ≥ 4 Punkte</i>		•		
Hautschmerzen VAS				
Veränderung des VAS Scores für Hautschmerzen von Baseline bis Woche 24		•		
Gesichts- und Hals-Beteiligung				
Anteil der Patienten mit Erreichen einer Erscheinungsfreiheit von Gesicht und Hals in Woche 24		•		
<i>Zeit bis zum erstmaligen Erreichen einer</i>		•		

	Mortalität	Morbidität	Gesundheits- bezogene Lebens- qualität	Sicherheit
Studie				
Messinstrument/Outcome				
Endpunkt				
<i>Erscheinungsfreiheit von Gesicht und Hals</i>				
Beteiligung des Genitalbereichs				
Anteil der Patienten mit Erreichen einer Erscheinungsfreiheit im Genitalbereich in Woche 24		•		
<i>Zeit bis zum erstmaligen Erreichen einer Erscheinungsfreiheit im Genitalbereich</i>		•		
Nail Assessment in Psoriasis and Psoriatic Arthritis (NAPPA)				
Veränderung des NAPPA-CLIN Scores für psoriatische Nagelbeteiligung von Baseline bis Woche 24		•		
NAPPA-PBI Score für das Erreichen eines patientenrelevanten Therapienutzens bezogen auf die psoriatische Nagelbeteiligung in Woche 24		•		
Patient Benefit Index (PBI)				
<i>PBI Score für das Erreichen eines patientenrelevanten Therapienutzens in Woche 24</i>		•		
Anteil der Patienten mit Erreichen eines patientenrelevanten minimalen Therapienutzens (PBI Gesamtscore ≥ 1) in Woche 24		•		
<i>Zeit bis zum erstmaligen Erreichen eines patientenrelevanten minimalen Therapienutzens (PBI Gesamtscore ≥ 1)</i>		•		
EQ-5D				
Veränderung des EQ-5D VAS Scores für den Gesundheitszustand von Baseline bis Woche 24		•		
SF-36				
<i>Veränderung der SF-36 Scores für gesundheitsbezogene Lebensqualität von Baseline bis Woche 24</i>			•	
Anteil der Patienten mit Verbesserung des SF-36 Scores im PCS ($\geq 2,5$) bzw. MCS ($\geq 3,0$) für gesundheitsbezogene Lebensqualität in Woche 24			•	
<i>Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung des SF-36 Scores im PCS ($\geq 2,5$) bzw. MCS ($\geq 3,0$) für gesundheitsbezogene Lebensqualität</i>			•	

Studie	Mortalität	Morbidität	Gesundheits- bezogene Lebens- qualität	Sicherheit
Messinstrument/Outcome				
Endpunkt				
Dermatology Life Quality Index (DLQI)				
<i>Veränderung des DLQI Scores für krankheitsspezifische gesundheitsbezogene Lebensqualität von Baseline bis Woche 24</i>			•	
Anteil der Patienten mit Erreichen nicht oder kaum beeinträchtigter krankheitsspezifischer gesundheitsbezogener Lebensqualität (DLQI 0 oder 1) in Woche 24			•	
<i>Zeit bis zum erstmaligen Erreichen nicht oder kaum beeinträchtigter krankheitsspezifischer gesundheitsbezogener Lebensqualität (DLQI 0 oder 1)</i>			•	
Nail Assessment in Psoriasis and Psoriatic Arthritis – Quality of Life (NAPPA-QoL)				
Veränderung des NAPPA-QoL Global Scores für krankheitsspezifische gesundheitsbezogene Lebensqualität bezogen auf die psoriatische Nagelbeteiligung von Baseline bis Woche 24			•	
Unerwünschte Ereignisse				
Anteil der Patienten mit UE bis Woche 24, getrennt nach UE, SUE sowie Abbruch der Behandlung wegen UE				•
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (AESI)/konsolidierte Begriffe				
Anteil der Patienten mit AESI/konsolidierten Begriffen (Häufigkeit \geq 4 Patienten in jeglichem Behandlungsarm) bis Woche 24.				•
<p>AESI: Adverse Event of Special Interest; BSA: Body Surface Area; DLQI: Dermatology Life Quality Index; EQ-5D: European Quality of Life – 5 Dimensions; MCS: Mental Component Summary; NAPPA-CLIN: Nail Assessment in Psoriasis and Psoriatic Arthritis – Clinical Severity; NAPPA-PBI: Nail Assessment in Psoriasis and Psoriatic Arthritis –Patient Benefit Index; NAPPA-QoL: Nail Assessment in Psoriasis and Psoriatic Arthritis – Quality of Life; NRS: Numeric Rating Scale; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; PBI: Patient Benefit Index; PCS: Physical Component Summary; SF-36: 36-Item Short Form Health Survey; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala.</p> <p>Endpunkte in kursiver Schriftart werden unterstützend zu den Endpunkten, die zur Zusatznutzenableitung herangezogen wurden, dargestellt.</p>				

4.3.1.3.1 Endpunkte aus der RCT RHBZ

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst 3 Abschnitte. Zunächst soll für jede Studie das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene in einer Tabelle zusammengefasst werden. Dann sollen die Ergebnisse der einzelnen Studien zu dem Endpunkt tabellarisch dargestellt und in einem Text zusammenfassend beschrieben werden. Anschließend sollen die Ergebnisse, wenn möglich und sinnvoll, in einer Meta-Analyse zusammengefasst und beschrieben werden.

Die tabellarische Darstellung der Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt soll mindestens die folgenden Angaben enthalten:

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind
- dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
- bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
- bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
- Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden.

Falls für die Auswertung eine andere Population als die ITT-Population herangezogen wird, soll diese benannt (z.B. Safety-Population) und definiert werden.

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Meta-Analysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Eine Gesamtanalyse aller Patienten aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

4.3.1.3.1.1 Mortalität – RCT

Tabelle 4-13: Operationalisierung von Gesamtmortalität

Studie	Operationalisierung
RHBZ	<p>Die Gesamtmortalität wurde als die Anzahl der Todesfälle (jeglicher Ursache) ab dem Zeitpunkt der Randomisierung definiert.</p> <p>Die Anzahl der Todesfälle wurde im Rahmen der Sicherheitsanalyse in der Safety Population ausgewertet.</p> <p>Für weitere Details zur Gesamtmortalität, siehe Abschnitt 4.2.5.2.</p> <p>Für weitere Details zum Verzerrungspotenzial, siehe Tabelle 4-14.</p> <p>Folgender Endpunkt wird für die Safety Population berichtet:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gesamtmortalität. <p>Die statistische Analyse zur Ermittlung des RR, OR, RD und des p-Wertes erfolgte mittels des exakten Tests nach Fisher.</p> <p>Für die Ableitung des Zusatznutzens wurde die Auswertung der Gesamtmortalität herangezogen.</p>
OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko.	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-14: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Gesamtmortalität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
RHBZ	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Anzahl der Todesfälle wurde im Rahmen der Sicherheitsanalyse in der Safety Population zur Beurteilung dieses patientenrelevanten Endpunktes ausgewertet.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene war niedrig. Die Erhebung des Endpunkts erfolgte unverblindet.

Das ITT-Prinzip wurde bei der Analyse adäquat umgesetzt.

Es lagen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte vor.

Die Kriterien für den Endpunkt wurden a priori definiert. Die objektive Feststellung eines Todesfalles ist möglich; das Verzerrungspotenzial wurde insgesamt als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Gesamtmortalität

Die Gesamtmortalität der Patienten in der Safety Population ist in Tabelle 4-15 dargestellt.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-15: Ergebnisse für Gesamtmortalität (Woche 24) aus RCT RHBZ mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety Population)

Studie Zielgröße Endpunkt	IXE	FAE	MTX	IXE vs. FAE			IXE vs. MTX		
	Pat. mit Ereignis n / N (%)	Pat. mit Ereignis n / N (%)	Pat. mit Ereignis n / N (%)	RR [95% KI]	OR [95% KI]	RD [95% KI] p-Wert ^a	RR [95% KI]	OR [95% KI]	RD [95% KI] p-Wert ^a
RHBZ									
Mortalität: Gesamtmortalität									
Gesamtmortalität	0/54 (0,00)	0/54 (0,00)	0/54 (0,00)	n.e.	n.e.	n.e. n.e. 1,000	n.e.	n.e.	n.e. n.e. 1,000
FAE: Fumarsäureester; IXE: Ixekizumab; KI: Konfidenzintervall; MTX: Methotrexat; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko.									
^a RR, OR, RD und p-Wert wurden mittels des exakten Tests nach Fisher bestimmt.									

Bis zur Dossiereinreichung verstarb kein Studienpatient.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Mittels der in Abschnitt 4.2.3 beschriebenen Informationsbeschaffung wurde für das in diesem Modul dargestellte Teilanwendungsgebiet nur eine relevante RCT (RHBZ) identifiziert, die den vordefinierten Kriterien entsprach (siehe Abschnitt 4.3.1.1.4). Damit entfällt die Durchführung von Metaanalysen.

4.3.1.3.1.2 Morbidität – RCT

4.3.1.3.1.2.1 Psoriasis Area and Severity Index (PASI) – RCT

Tabelle 4-16: Operationalisierung von Psoriasis Area and Severity Index (PASI)

Studie	Operationalisierung
RHBZ	<p>Der PASI ist das am häufigsten eingesetzte, validierte klinisches Messinstrument zur Erfassung des Schweregrades der Psoriasis. Der PASI Score beträgt zwischen (min-max) 0-72, wobei ein höherer Wert ein schwereres Krankheitsbild anzeigt.</p> <p>Für weitere Details zum PASI, siehe Abschnitt 4.2.5.2</p> <p>Für weitere Details zum Verzerrungspotenzial, siehe Tabelle 4-17</p> <p>Der PASI wurde gemäß Studienprotokoll zu folgenden Messzeitpunkten bestimmt: Screening (Studientag -30 bis -4 Tage), Baseline (Woche 0; Studientag 1), Woche 2 (Studientag 14 ± 2 Tage), Woche 4 (Studientag 28 ± 2 Tage), Woche 8 (Studientag 56 ± 4 Tage), Woche 12 (Studientag 84 ± 4 Tage), Woche 16 (Studientag 112 ± 5 Tage), Woche 20 (Studientag 140 ± 5 Tage), Woche 24 (Studientag 168 ± 5 Tage) und bei vorzeitiger Beendigung der Studie [10].</p> <p>Folgende Endpunkte werden für Patienten in der ITT Population berichtet (unterstützende Endpunkte sind kursiv dargestellt in Abgrenzung zu den Endpunkten, welche für die Zusatznutzenableitung herangezogen wurden):</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Veränderung des PASI Scores von Baseline bis Woche 24.</i> • Anteil der Patienten mit einer PASI-Reduktion in Woche 24 getrennt nach PASI 75, PASI 90 und PASI 100. • <i>Zeit bis zum erstmaligen Erreichen eines PASI 75, PASI 90 und PASI 100.</i> <p>Die statistische Analyse erfolgte für die kontinuierliche Variable mittels ANCOVA mit Termen für Baseline und Behandlung. Fehlende Daten wurden mittels mBOCF imputiert.</p> <p>RR, OR, RD und p-Werte für binäre Variablen wurden mit dem exakten Test nach Fisher berechnet. Fehlende Daten wurden mittels NRI imputiert.</p> <p>Für Time-to-event-Analysen wurden Cox-Modelle (Cox proportional hazards model) mit einem Term für Behandlung verwendet. Aus diesem wurde die HR, sowie deren 95% Konfidenzintervall bestimmt.</p> <p>Für die Ableitung des Zusatznutzens wurde die Auswertung des Anteils der Patienten mit einer PASI-Reduktion (PASI 75, PASI 90, PASI 100) in Woche 24 herangezogen.</p>
<p>ANCOVA: Analysis of Covariance; HR: Hazard Ratio; mBOCF: modified Baseline-Observation Carried Forward; ITT: Intention to Treat; OR: Odds Ratio; NRI: Non-Responder Imputation; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko.</p>	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-17: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Endpunkte zum Psoriasis Area and Severity Index (PASI) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
RHBZ	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene war niedrig. Trotz des offenen Studiendesigns wurde eine verblindete Endpunkterhebung durch einen nicht in die Behandlung des Patienten involvierten Endpunkterheber sichergestellt. Für den Fall, dass die Verblindung unbeabsichtigt aufgehoben wurde, musste der Endpunkterheber für diesen speziellen Patienten ausgetauscht werden.

Das ITT-Prinzip wurde bei der Analyse adäquat umgesetzt.

Es lagen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte vor.

Die Kriterien zur Ermittlung des PASI wurden a priori im CSP definiert.

Die Verzerrungspotenziale für die Endpunkte ermittelt anhand des PASI wurden daher insgesamt als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Veränderung des PASI Scores von Baseline bis Woche 24

Die Veränderung des PASI Scores von Baseline bis Woche 24 bei Patienten in der ITT Population ist in Tabelle 4-18 dargestellt.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-18: Ergebnisse für die Veränderung des PASI Scores von Baseline bis Woche 24 in RCT RHBZ mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population)

Studie Zielgröße Endpunkt	IXE (N = 54)			FAE (N = 54)			MTX (N = 54)			IXE vs. FAE	IXE vs. MTX
	Baseline N'	Wo 24 N'	Δ	Baseline N'	Wo 24 N'	Δ	Baseline N'	Wo 24 N'	Δ	Differenz Δ [95% KI]	Differenz Δ [95% KI]
	MW (SD)	MW (SD)	LS Mean (SE) ^a	MW (SD)	MW (SD)	LS Mean (SE) ^a	MW (SD)	MW (SD)	LS Mean (SE) ^a	p-Wert ^a Hedges' g [95% KI]	p-Wert ^a Hedges' g [95% KI]
RHBZ											
Morbidität: Veränderung des PASI Scores von Baseline bis Woche 24											
PASI Score	54 18,79 (8,25)	54 2,06 (5,12)	-16,68 (0,90)	54 19,77 (8,96)	50 14,13 (11,09)	-4,93 (0,93)	54 17,77 (7,05)	52 3,74 (4,33)	-14,61 (0,92)	-11,75 [-14,31; -9,19] < 0,001 -1,77 [-2,22; -1,32]	-2,07 [-4,61; 0,46] 0,108 -0,31 [-0,69; 0,07]
FAE: Fumarsäureester; IXE: Ixekizumab; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares; MTX: Methotrexat; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten in der ITT Population; N': Anzahl der Patienten in der Analyse; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; Wo: Woche.											
^a LS Mean, SE und p-Werte wurden mittels Kovarianzanalyse mit Termen für Baseline und Behandlung bestimmt. Fehlende Daten wurden mittels modified Baseline Observation Carried Forward (mBOCF) imputiert.											
Δ entspricht der mittleren Veränderung gegenüber Baseline; Differenz Δ entspricht dem Behandlungsarm-Unterschied.											

Zu Baseline war der mittlere (SD) PASI Score in allen drei Behandlungsarmen vergleichbar (IXE-Arm: 18,79 [8,25]; FAE-Arm: 19,77 [8,96], MTX-Arm: 17,77 [7,05]).

Von Baseline bis Woche 24 zeigte sich in allen drei Behandlungsarmen eine Abnahme des mittleren PASI Scores:

Ixekizumab vs. Fumarsäureester

Die mittlere Veränderung des PASI gegenüber Baseline war im IXE-Arm statistisch signifikant größer als im FAE-Arm (Differenz $\Delta = -11,75$; 95% KI [-14,31; -9,19]; $p < 0,001$).

Ixekizumab vs. Methotrexat

Im Vergleich zu Methotrexat war die mittlere (SE) Veränderung des PASI Scores gegenüber Baseline im IXE-Arm numerisch ebenfalls größer als im MTX-Arm (Differenz $\Delta = -2,07$; 95% KI [-4,61; 0,46]), wobei der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen statistisch nicht signifikant war ($p = 0,108$).

Anteil der Patienten mit einer PASI-Reduktion in Woche 24

Der Anteil der Patienten in der ITT Population mit einer PASI-Reduktion in Woche 24 ist in Tabelle 4-19 dargestellt.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-19: Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit einer PASI-Reduktion von $\geq 75\%$, $\geq 90\%$ und 100% in Woche 24 in RCT RHBZ mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population)

Studie Zielgröße Endpunkt	IXE	FAE	MTX	IXE vs. FAE			IXE vs. MTX		
	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)	RR [95% KI]	OR [95% KI]	RD [95% KI] p-Wert ^a	RR [95% KI]	OR [95% KI]	RD [95% KI] p-Wert ^a
RHBZ									
Morbidität: Anteil der Patienten mit einer PASI-Reduktion in Woche 24									
PASI 75	49/54 (90,74)	12/54 (22,22)	38/54 (70,37)	4,08 [2,46; 6,77]	34,30 [11,17; >100]	68,52 [55,00; 82,04] < 0,001	1,29 [1,06; 1,56]	4,13 [1,39; 12,27]	20,37 [5,94; 34,80] 0,014
PASI 90	43/54 (79,63)	5/54 (9,26)	21/54 (38,89)	8,60 [3,69; 20,04]	38,31 [12,33; >100]	70,37 [57,14; 83,61] < 0,001	2,05 [1,43; 2,94]	6,14 [2,60; 14,50]	40,74 [23,87; 57,61] < 0,001
PASI 100	22/54 (40,74)	2/54 (3,70)	7/54 (12,96)	11,00 [2,72; 44,50]	17,88 [3,94; 81,16]	37,04 [23,00; 51,08] < 0,001	3,14 [1,47; 6,74]	4,62 [1,76; 12,08]	27,78 [11,90; 43,65] 0,002
FAE: Fumarsäureester; IXE: Ixekizumab; KI: Konfidenzintervall; MTX: Methotrexat; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; OR: Odds Ratio; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko.									
^a RR, OR, RD und p-Wert wurden mittels exaktem Test nach Fisher bestimmt. Fehlende Daten wurden mittels Non-Responder Imputation (NRI) imputiert.									

Ixekizumab vs. Fumarsäureester

In Woche 24 waren im IXE-Arm die Anteile der Patienten mit Erreichen eines PASI 75, PASI 90 und PASI 100 jeweils statistisch signifikant größer im Vergleich zum FAE-Arm (PASI 75: 90,74% vs. 22,22%; RR = 4,08; 95% KI [2,46; 6,77]; $p < 0,001$; PASI 90: 79,63% vs. 9,26%; RR = 8,60; 95% KI [3,69; 20,04]; $p < 0,001$; PASI 100: 40,74% vs. 3,70%; RR = 11,00; 95% KI [2,72; 44,50]; $p < 0,001$).

Ixekizumab vs. Methotrexat

Ebenso waren im Vergleich zwischen Ixekizumab und Methotrexat in Woche 24 im IXE-Arm die Anteile der Patienten mit Erreichen eines PASI 75, PASI 90 und PASI 100 jeweils statistisch signifikant größer als im MTX-Arm (PASI 75: 90,74% vs. 70,37%; RR = 1,29; 95% KI [1,06; 1,56]; $p = 0,014$; PASI 90: 79,63% vs. 38,89%; RR = 2,05; 95% KI [1,43; 2,94]; $p < 0,001$; PASI 100: 40,74% vs. 12,96%; RR = 3,14; 95% KI [1,47; 6,74]; $p = 0,002$).

Zusammenfassend zeigte sich für die Anteile der Patienten mit Erreichen eines PASI 75, 90 und 100 jeweils ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Ixekizumab im Vergleich zu Fumarsäureestern und Methotrexat.

Zeit bis zum erstmaligen Erreichen eines PASI 75, PASI 90 und PASI 100

Um die Robustheit der Effekte bezüglich fehlender Daten in den zuvor dargestellten Responder-Analysen (NRI) zu prüfen, wurden unterstützend Kaplan-Meier-Analysen durchgeführt. Zur Schätzung der Zeit bis zum erstmaligen Erreichen eines PASI 75, 90 und 100 wurden Cox-Modelle verwendet. Aus diesen wurde die HR sowie deren 95% KI bestimmt. Diese Time-to-Event Analysen werten Patienten, die vor dem Erreichen des Endpunktes zu Woche 24 die Therapie abbrachen, als (links-)zensiert. Dies erlaubt insbesondere die Berücksichtigung von Patienten, die zunächst ein Ansprechen hatten, dann aber die Studie abbrechen mussten (z.B. aufgrund von UE).

Die Zeit bis zum erstmaligen Erreichen eines PASI 75, 90 und 100 ist in Tabelle 4-20 dargestellt.

Tabelle 4-20: Ergebnisse für die Zeit bis zum erstmaligen Erreichen eines PASI 75, 90 und 100 in RCT RHBZ mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population)

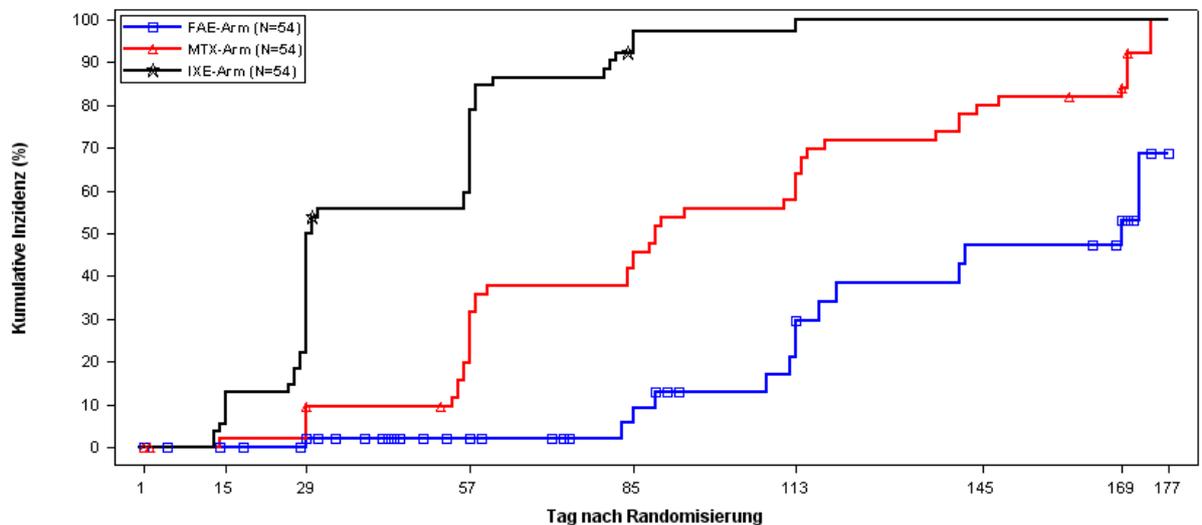
Studie Zielgröße Endpunkt	IXE	FAE	MTX	IXE vs. FAE	IXE vs. MTX
	Kumulative Inzidenz (%) [95% KI] Median in Tagen [95% KI]	Kumulative Inzidenz (%) [95% KI] Median in Tagen [95% KI]	Kumulative Inzidenz (%) [95% KI] Median in Tagen [95% KI]	HR [95% KI] p-Wert	HR [95% KI] p-Wert
RHBZ					
Morbidität: Zeit bis zum erstmaligen Erreichen eines PASI 75, 90 und 100					
PASI 75	100,0 [-,-; -,-] 29,5 [29,00; 57,00]	68,7 [41,06; 92,21] 169,0 [113,00; -,-]	100,0 [-,-; -,-] 89,0 [58,00; 113,00]	19,34 [8,52; 43,93] < 0,001	4,25 [2,60; 6,94] < 0,001
PASI 90	96,0 [87,89; 99,26] 58,0 [57,00; 84,00]	21,1 [9,33; 43,65] n.e.	64,0 [42,19; 85,07] 148,0 [115,00; -,-]	18,83 [7,29; 48,64] < 0,001	5,03 [3,03; 8,33] < 0,001
PASI 100	77,4 [57,72; 92,34] 141,0 [85,00; 179,00]	13,0 [4,40; 35,19] n.e.	25,2 [10,25; 54,15] -, [173,00; -,-]	7,82 [2,39; 25,55] < 0,001	5,27 [2,41; 11,50] < 0,001
FAE: Fumarsäureester; HR: Hazard Ratio; IXE: Ixekizumab; KI: Konfidenzintervall; MTX: Methotrexat; n.e.: nicht evaluierbar; PASI: Psoriasis Area and Severity Index.					
Kumulative Inzidenz und Median wurden mittels Kaplan-Meier Produkt-Limit Analyse geschätzt. Hazard Ratio und p-Wert wurden mittels zweier Cox-Proportional Hazards Modelle mit Behandlung als Faktor berechnet. Ereignis bezieht sich auf das erstmalige Erreichen eines PASI 75, PASI 90 bzw. PASI 100. Zeit bis Ereignis wurde ab Randomisierung gemessen.					

Die Time-to-event-Analyse bestätigte den statistisch signifikanten Vorteil von Ixekizumab für das Erreichen eines PASI 75, 90 und 100 gegenüber Fumarsäureestern und Methotrexat, welcher zuvor für die binäre Variable beschrieben wurde.

Zudem belegen die Analysen das frühere PASI-Ansprechen unter Ixekizumab im Vergleich zu den ZVT.

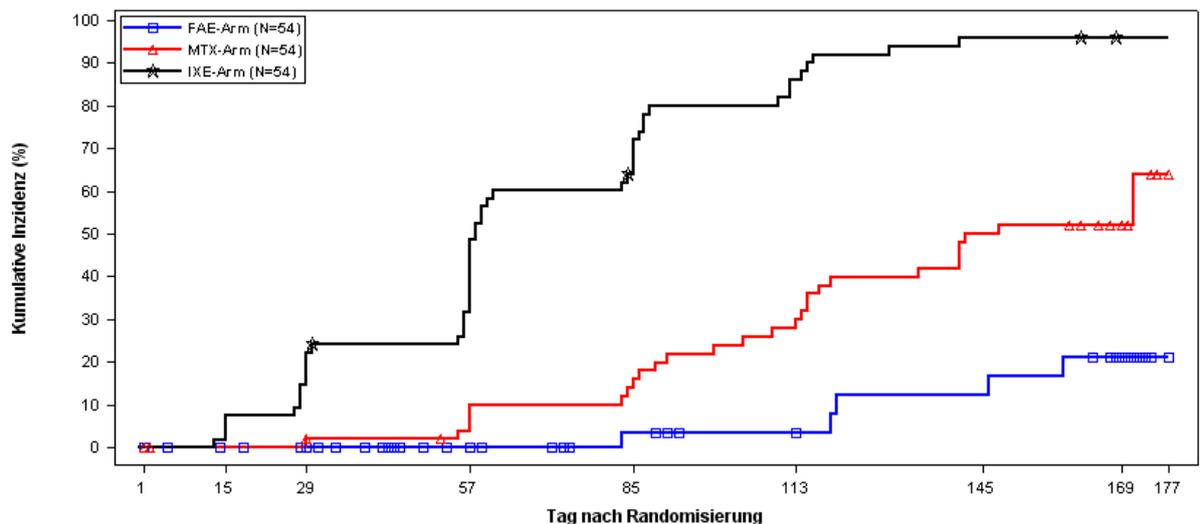
Die Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zum erstmaligen Erreichen eines PASI 75, 90 und 100 in der RHBZ Studie sind in Abbildung 4-3 dargestellt.

PASI 75



N at Risk	FAE-Arm	54	49	47	33	26	19	12	9	1
	MTX-Arm	54	51	51	40	29	21	10	8	0
	IXE-Arm	54	51	42	21	3	1	0	0	0

PASI 90



N at Risk	FAE-Arm	54	49	47	34	27	24	20	14	1
	MTX-Arm	54	52	52	48	43	36	25	19	1
	IXE-Arm	54	53	46	36	18	7	2	0	0

PASI 100

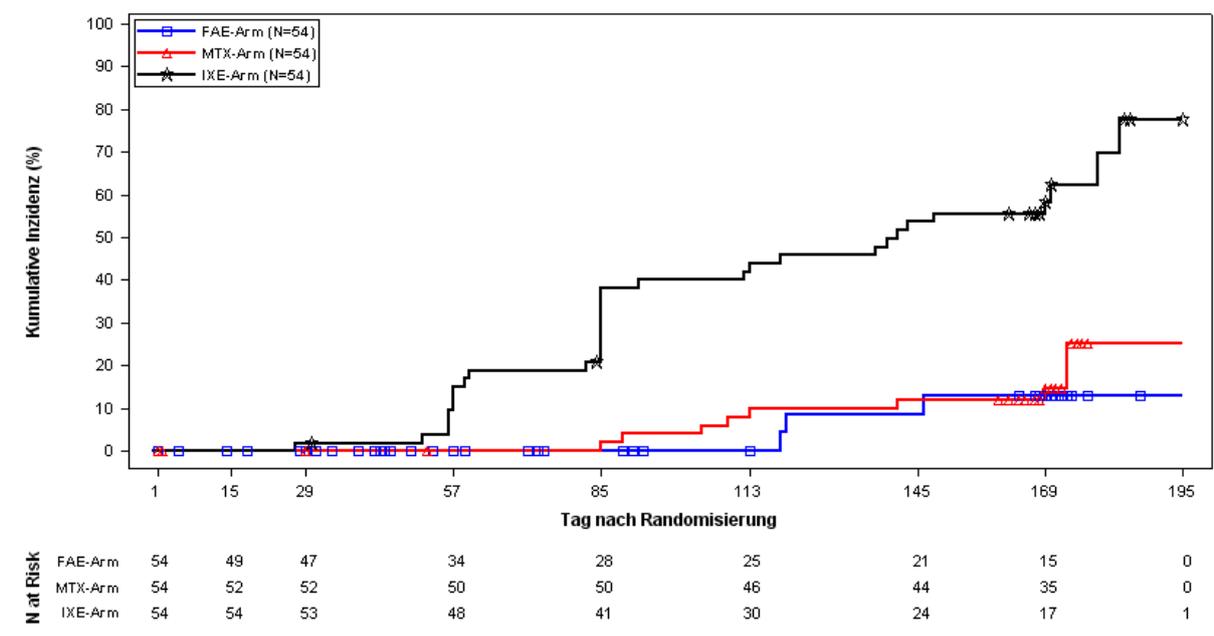


Abbildung 4-3: Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zum erstmaligen Erreichen eines PASI 75, 90 und 100 in der RHBZ Studie.

Zensierte Patienten sind mit entsprechenden Symbolen auf der jeweiligen Kaplan-Meier Kurve dargestellt. Die Patientenzahlen unterhalb der Kurve beschreiben die Patienten unter Risiko zu den jeweiligen Zeitpunkten.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Mittels der in Abschnitt 4.2.3 beschriebenen Informationsbeschaffung wurde für das in diesem Modul dargestellte Teilanwendungsgebiet nur eine relevante RCT (RHBZ) identifiziert, die den vordefinierten Kriterien entsprach (siehe Abschnitt 4.3.1.1.4). Damit entfällt die Durchführung von Metaanalysen.

4.3.1.3.1.2.2 Betroffene Körperoberfläche (BSA) – RCT

Tabelle 4-21: Operationalisierung von betroffener Körperoberfläche (BSA)

Studie	Operationalisierung
RHBZ	<p>Die betroffene Körperoberfläche (BSA) ist eine Methode zur Bestimmung des Schweregrads einer Psoriasis-Erkrankung. Die Einteilung erfolgt aufgrund der betroffenen Hautfläche, welche zwischen 0% (kein Befall) und 100% (vollständiger Befall) betragen kann. Die Größe der Handinnenfläche des Patienten (inklusive Finger und Daumen) entspricht dabei 1% der Körperoberfläche. Eine Abnahme des BSA entspricht einer Verbesserung hinsichtlich der betroffenen Körperoberfläche.</p> <p>Für weitere Details zur BSA, siehe Abschnitt 4.2.5.2.</p> <p>Für weitere Details zum Verzerrungspotenzial, siehe Tabelle 4-22.</p> <p>Die BSA wurde gemäß Studienprotokoll zu folgenden Messzeitpunkten bestimmt: Screening (Studientag -30 bis -4 Tage), Baseline (Woche 0; Studientag 1), Woche 2 (Studientag 14 ± 2 Tage), Woche 4 (Studientag 28 ± 2 Tage), Woche 8 (Studientag 56 ± 4 Tage), Woche 12 (84 ± 4 Tage), Woche 16 (Studientag 112 ± 5 Tage), Woche 20 (Studientag 140 ± 5 Tage), Woche 24 (Studientag 168 ± 5 Tage) und bei vorzeitiger Beendigung der Studie [10].</p> <p>Folgender Endpunkt wird für die Patienten in der ITT Population berichtet:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Veränderung des prozentualen Anteils der betroffenen Körperoberfläche (BSA) von Baseline bis Woche 24. <p>Die statistische Analyse erfolgte mittels ANCOVA mit Termen für Baseline und Behandlung. Fehlende Werte wurden mittels mBOCF imputiert. Als unterstützende Analyse wurde ein MMRM Modell mit Termen für Baseline, Behandlung und Visite sowie deren Interaktion mit Behandlung verwendet.</p> <p>Für die Ableitung des Zusatznutzens wurde die Auswertung der mittleren Veränderung des prozentualen Anteils der betroffenen Körperoberfläche BSA in Woche 24 gegenüber Baseline herangezogen.</p>
<p>ANCOVA: Analysis of Covariance; BSA: Body Surface Area; ITT: Intention to Treat; mBOCF: modified Baseline-Observation Carried Forward; MMRM: Mixed Model for Repeated Measures.</p>	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-22: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt zur betroffenen Körperoberfläche (BSA) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
RHBZ	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Trotz des offenen Studiendesigns wurde eine verblindete Endpunkterhebung durch einen nicht in die Behandlung des Patienten involvierten Endpunkterheber sichergestellt. Für den Fall, dass die Verblindung unbeabsichtigt aufgehoben wurde, musste der Endpunkterheber für diesen speziellen Patienten ausgetauscht werden.

Das ITT-Prinzip wurde bei der Analyse adäquat umgesetzt.

Es lagen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte vor.

Die Kriterien zur Ermittlung des Endpunkts wurden a priori im CSP definiert.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt wurde daher insgesamt als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Veränderung des prozentualen Anteils der betroffenen Körperoberfläche (BSA) von Baseline bis Woche 24

Die Veränderung des prozentualen Anteils der betroffenen Körperoberfläche (BSA) der Patienten der ITT Population von Baseline bis Woche 24 ist in Tabelle 4-23 dargestellt.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-23: Ergebnisse für die Veränderung des prozentualen Anteils der betroffenen Körperoberfläche von Baseline bis Woche 24 in RCT RHBZ mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population)

Studie	IXE (N = 54)			FAE (N = 54)			MTX (N = 54)			IXE vs. FAE	IXE vs. MTX
	Baseline N'	Wo 24 N'	Δ	Baseline N'	Wo 24 N'	Δ	Baseline N'	Wo 24 N'	Δ	Differenz Δ [95% KI] p-Wert ^a Hedges' g [95% KI]	Differenz Δ [95% KI] p-Wert ^a Hedges' g [95% KI]
Zielgröße Endpunkt	MW (SD)	MW (SD)	LS Mean (SE) ^a	MW (SD)	MW (SD)	LS Mean (SE) ^a	MW (SD)	MW (SD)	LS Mean (SE) ^a		
RHBZ											
Morbidität: Veränderung des prozentualen Anteils der betroffenen Körperoberfläche (BSA) von Baseline bis Woche 24											
Betroffene Körperoberfläche (BSA)	54 25,11 (16,19)	54 4,20 (9,25)	-20,64 (1,30)	54 23,81 (16,34)	50 18,78 (15,54)	-5,26 (1,35)	54 25,28 (15,44)	52 6,58 (9,55)	-18,46 (1,32)	-15,38 [-19,08; -11,68] < 0,001 -1,60 [-2,04; -1,16]	-2,18 [-5,85; 1,48] 0,241 -0,23 [-0,61; 0,15]
BSA: Body Surface Area; FAE: Fumarsäureester; IXE: Ixekizumab; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares; MTX: Methotrexat; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten in der ITT Population; N': Anzahl der Patienten in der Analyse; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; Wo: Woche.											
^a p-Wert wurde mittels Kovarianzanalyse adjustiert für Baseline und Behandlung bestimmt. Fehlende Daten wurden mittels modified Baseline-Observation Carried Forward (mBOCF) imputiert. Δ entspricht der mittleren Veränderung gegenüber Baseline; Differenz Δ entspricht dem Behandlungsarm-Unterschied.											

Zu Baseline war der mittlere (SD) prozentuale Anteil der betroffenen Körperoberfläche in den drei Behandlungsarmen vergleichbar, mit 25,11% (16,19%) im IXE-Arm, 23,81% (16,34%) im FAE-Arm und 25,28% (15,44%) im MTX-Arm.

In Woche 24 war in allen drei Behandlungsarmen eine Abnahme des mittleren prozentualen Anteils der betroffenen Körperoberfläche gegenüber Baseline zu beobachten:

Ixekizumab vs. Fumarsäureester

Die mittlere Abnahme des prozentualen Anteils der betroffenen Körperoberfläche war im IXE-Arm statistisch signifikant größer als im FAE-Arm (Differenz $\Delta = -15,38\%$; 95% KI [-19,08; -11,68]; $p < 0,001$).

Die Schätzung des Hedges' g ergab -1,60 (95% KI [-2,04; -1,16]). Da die Spanne des 95% KI den Bereich zwischen -0,2 bis 0,2 nicht überdeckt, liegt ein relevanter Unterschied zugunsten von Ixekizumab vor [8].

Ixekizumab vs. Methotrexat

Im Vergleich zu Methotrexat war die mittlere (SE) Abnahme des prozentualen Anteils der betroffenen Körperoberfläche gegenüber Baseline im IXE-Arm numerisch ebenfalls größer (Differenz $\Delta = -2,18$; 95% KI [-5,85; 1,48]), wobei der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen statistisch nicht signifikant war ($p = 0,241$).

Zusammenfassend zeigte sich für die Abnahme des prozentualen Anteils der betroffenen Körperoberfläche von Baseline bis Woche 24 ein statistisch signifikanter und relevanter Unterschied zugunsten von Ixekizumab im Vergleich zu Fumarsäureestern; gegenüber Methotrexat konnte kein statistisch signifikanter Unterschied festgestellt werden.

Sensitivitätsanalyse

Tabelle 4-24 zeigt die Resultate einer Sensitivitätsanalyse mittels MMRM für die Veränderung des prozentualen Anteils der betroffenen Körperoberfläche von Baseline bis Woche 24. Dieses Modell benötigt keine Imputation, fehlenden Beobachtungen wird durch Schätzung der Kovarianzstruktur Rechnung getragen. Diese Analyse dient dazu, den der Therapie per Modell eindeutig zuschreibbaren Behandlungseffekt (*de jure* Effektivität) zu bestimmen. Dies erlaubt insbesondere die Berücksichtigung von Patienten, welche die Studie abbrechen mussten (z.B. aufgrund von UE).

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-24: Ergebnis für die mittlere (SD) Veränderung des prozentualen Anteils der betroffenen Körperoberfläche - Sensitivitätsanalyse (MMRM)

Studie Zielgröße Endpunkt	IXE (N=54)			FAE (N=54)			MTX (N=54)			IXE vs. FAE	IXE vs. MTX
	Baseline N'	Wo 24 N'	Δ	Baseline N'	Wo 24 N'	Δ	Baseline N'	Wo 24 N'	Δ	Differenz Δ [95% KI]	Differenz Δ [95% KI]
	MW (SD)	MW (SD)	LS Mean (SE) ^a	MW (SD)	MW (SD)	LS Mean (SE) ^a	MW (SD)	MW (SD)	LS Mean (SE) ^a	p-Wert ^a Hedges' g [95% KI]	p-Wert ^a Hedges' g [95% KI]
RHBZ											
Morbidität: Veränderung des prozentualen Anteils der betroffenen Körperoberfläche (BSA) von Baseline bis Woche 24											
Betroffene Körperoberfläche (BSA)	54 25,11 (16,19)	50 2,16 (4,03)	-22,56 (1,40)	54 23,81 (16,34)	23 13,74 (16,50)	-9,42 (1,95)	54 25,28 (15,44)	49 5,55 (8,76)	-19,65 (1,42)	-13,14 [-17,92; -8,36] < 0,001 -1,34 [-1,87; -0,80]	-2,91 [-6,88; 1,07] 0,149 -0,29 [-0,68; 0,10]
BSA: Body Surface Area; FAE: Fumarsäureester; IXE: Ixekizumab; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares; MTX: Methotrexat; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten in der ITT Population; N': Anzahl der Patienten in der Analyse; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; Wo: Woche.											
^a p-Werte wurden aus einem Modell für Messwiederholungen mit gemischten Effekten bestimmt (MMRM Analyse). Das Modell enthielt Terme für Behandlung, Baseline, Visite, sowie für die Interaktion zwischen Behandlung und Visite.											
Δ entspricht der mittleren Veränderung gegenüber Baseline; Differenz Δ entspricht dem Behandlungsarm-Unterschied.											

Die Ergebnisse der MMRM Analyse für diesen Endpunkt stützen die Ergebnisse der Kovarianzanalyse.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Mittels der in Abschnitt 4.2.3 beschriebenen Informationsbeschaffung wurde für das in diesem Modul dargestellte Teilanwendungsgebiet nur eine relevante RCT (RHBZ) identifiziert, die den vordefinierten Kriterien entsprach (siehe Abschnitt 4.3.1.1.4). Damit entfällt die Durchführung von Metaanalysen.

4.3.1.3.1.2.3 Juckreiz NRS – RCT

Tabelle 4-25: Operationalisierung von Juckreiz (Juckreiz NRS)

Studie	Operationalisierung
RHBZ	<p>Die Juckreiz NRS ist ein verlässliches, validiertes und sensitives Messinstrument zur Selbstbeurteilung des Juckreizes, welcher anhand einer numerischen Skala (NRS) von 0 (kein Juckreiz) bis 10 (schlimmster vorstellbarer Juckreiz) erfasst wird. Eine Reduktion um mindestens vier Punkte (≥ 4 Punkte) in der Juckreiz NRS stellt eine klinisch relevante Verringerung des Juckreizes dar.</p> <p>Für weitere Details zur Juckreiz NRS, siehe Abschnitt 4.2.5.2.</p> <p>Für weitere Details zum Verzerrungspotenzial, siehe Tabelle 4-26.</p> <p>Die Juckreiz NRS wurde gemäß Studienprotokoll zu folgenden Messzeitpunkten bestimmt: Baseline (Woche 0; Studientag 1), Woche 2 (Studientag 14 ± 2 Tage), Woche 4 (Studientag 28 ± 2 Tage), Woche 8 (Studientag 56 ± 4 Tage), Woche 12 (Studientag 84 ± 4 Tage), Woche 16 (Studientag 112 ± 5 Tage), Woche 20 (Studientag 140 ± 5 Tage), Woche 24 (Studientag 168 ± 5 Tage) und bei vorzeitiger Beendigung der Studie [10].</p> <p>Folgender Endpunkt wird für die Patienten in der ITT Population berichtet (unterstützende Endpunkte sind kursiv dargestellt in Abgrenzung zu den Endpunkten, welche für die Zusatznutzenableitung herangezogen wurden):</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Veränderung des NRS Scores für Juckreiz von Baseline bis Woche 24.</i> <p>Folgende Endpunkte werden für Patienten in der Itch NRS Population berichtet (unterstützende Endpunkte sind kursiv dargestellt in Abgrenzung zu den Endpunkten, welche für die Zusatznutzenableitung herangezogen wurden):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anteil der Patienten mit einer Reduktion des NRS Scores für Juckreiz um ≥ 4 Punkte in Woche 24. • <i>Zeit bis zum erstmaligen Erreichen einer Reduktion des Juckreizes um ≥ 4 Punkte.</i> <p>Die Itch NRS Population wurde definiert als alle Patienten in der ITT Population, die bei Baseline einen Juckreiz NRS Score ≥ 4 aufwiesen.</p> <p>Die statistische Analyse für die kontinuierliche Variable erfolgte mittels ANCOVA mit Termen für Baseline und Behandlung. Fehlende Werte wurden mittels mBOCF imputiert.</p> <p>RR, OR, RD und p-Werte wurden mit dem exakten Test nach Fisher berechnet. Fehlende Daten wurden mittels -NRI imputiert.</p> <p>Für Time-to-event-Analysen wurden Cox-Modelle mit einem Faktor für Behandlung verwendet. Aus diesem wurde die HR sowie deren 95% Konfidenzintervall bestimmt.</p> <p>Für die Ableitung des Zusatznutzens wurde die Auswertung des Anteils der Patienten mit einer NRS-Reduktion ≥ 4 Punkte in Woche 24 herangezogen.</p>
<p>ANCOVA: Analysis of Covariance; mBOCF: modified Baseline-Observation Carried Forward; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to Treat; NRI: Non-Responder Imputation; NRS: Numeric Rating Scale; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko.</p>	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-26: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkte zur Juckreiz NRS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
RHBZ	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene war niedrig. Die Erhebung des Endpunkts war jedoch unverblindet, da die Beurteilung der Patientenfragebögen durch die Patienten selbst mittels einer numerischen Skala erfolgte.

Das ITT-Prinzip wurde bei der Analyse adäquat umgesetzt.

Es lagen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Aspekte vor.

In Verbindung mit dem offenen Studiendesign wurden die Verzerrungspotenziale für die Endpunkte zum Juckreiz ermittelt anhand der Juckreiz NRS als potenziell hoch bewertet.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Die Rücklaufquoten der Juckreiz NRS zu Baseline und in Woche 24 werden für die ITT Population in Tabelle 4-27 angegeben.

Tabelle 4-27: Ergebnisse für die Rücklaufquote der Juckreiz NRS zu Baseline und in Woche 24 in RCT RHBZ mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population)

Studie Erhebungs- zeitpunkt	IXE		FAE		MTX	
	Anzahl der Studienpatienten (ITT Population)	Patienten mit vollständigem Juckreiz NRS Fragebogen (%)	Anzahl der Studienpatienten (ITT Population)	Patienten mit vollständigem Juckreiz NRS Fragebogen (%)	Anzahl der Studienpatienten (ITT Population)	Patienten mit vollständigem Juckreiz NRS Fragebogen (%)
RHBZ						
Juckreiz NRS (Rücklaufquote)						
Baseline	54	54 (100)	54	54 (100)	54	53 (98,1)
Woche 24	54	49 (90,7)	54	23 (42,6)	54	49 (90,7)
FAE: Fumarsäureester; IXE: Ixekizumab; ITT: Intention to Treat; MTX: Methotrexat; NRS: Numeric Rating Scale.						
Prozentanteile der Patienten mit vollständigem Fragenbogen beziehen sich auf die ITT Population.						

Die Rücklaufquote der Juckreiz NRS bezogen auf die Anzahl der Patienten in der ITT Population lag zu Baseline in allen drei Behandlungsarmen nahezu bei 100%.

Während in Woche 24 im IXE- und MTX-Arm die Rücklaufquoten über 90% betragen, wurde im FAE-Arm aufgrund einer hohen Abbrecherrate eine Rücklaufquote von 42,6% bezogen auf die ITT Population berechnet. Bezogen auf die Anzahl der Patienten, die zu Woche 24 noch mit Fumarsäureestern behandelt wurden (siehe Abbildung 4-10, Anhang 4-E), lag die Rücklaufquote im FAE-Arm bei 100%.

Fehlende Werte wurden wie beschrieben imputiert bzw. mittels unterstützender Analysen berücksichtigt, um die Robustheit der Effekte zu untersuchen.

Veränderung des NRS Scores für Juckreiz von Baseline bis Woche 24

Die Veränderung des NRS Scores für Juckreiz von Baseline bis Woche 24 bei Patienten in der ITT Population ist in Tabelle 4-28 dargestellt.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-28: Ergebnisse für die Veränderung des Juckreizes von Baseline bis Woche 24 in RCT RHBZ mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population)

Studie Zielgröße Endpunkt	IXE (N = 54)			FAE (N = 54)			MTX (N = 54)			IXE vs. FAE	IXE vs. MTX
	Baseline	Wo 24	Δ	Baseline	Wo 24	Δ	Baseline	Wo 24	Δ	Differenz Δ	Differenz Δ
	N' MW (SD)	N' MW (SD)	LS Mean (SE) ^a	N' MW (SD)	N' MW (SD)	LS Mean (SE) ^a	N' MW (SD)	N' MW (SD)	LS Mean (SE) ^a	[95% KI] p-Wert ^a Hedges' g [95% KI]	[95% KI] p-Wert ^a Hedges' g [95% KI]
RHBZ											
Morbidität: Veränderung des NRS Scores für Juckreiz von Baseline bis Woche 24											
Juckreiz (NRS Score)	54 6,57 (2,37)	53 1,45 (2,18)	-5,25 (0,32)	54 6,74 (2,35)	50 5,28 (2,97)	-1,50 (0,33)	53 6,94 (2,61)	52 2,42 (2,15)	-4,40 (0,33)	-3,75 [-4,67; -2,83] < 0,001 -1,58 [-2,02; -1,14]	-0,84 [-1,75; 0,06] 0,068 -0,36 [-0,74; 0,03]
FAE: Fumarsäureester; IXE: Ixekizumab; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares; MTX: Methotrexat; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten in der ITT Population; N': Anzahl der Patienten in der Analyse; NRS: Numeric Rating Scale; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; Wo: Woche.											
^a p-Wert wurde mittels Kovarianzanalyse adjustiert für Baseline und Behandlung bestimmt. Fehlende Daten wurden mittels modified Baseline-Observation Carried Forward (mBOCF) imputiert.											
Δ entspricht der mittleren Veränderung gegenüber Baseline; Differenz Δ entspricht dem Behandlungsarm-Unterschied.											

Der mittlere (SD) NRS Score für Juckreiz zu Baseline war in allen drei Behandlungsarmen vergleichbar (IXE-Arm: 6,57 [2,37], FAE-Arm: 6,74 [2,35], MTX-Arm: 6,94 [2,61]).

Von Baseline bis Woche 24 war in allen drei Behandlungsarmen eine Reduktion des mittleren Juckreiz NRS Scores zu beobachten:

Ixekizumab vs. Fumarsäureester

Die mittlere Veränderung des Juckreiz NRS Scores gegenüber Baseline war im IXE-Arm statistisch signifikant größer als im FAE-Arm (Differenz $\Delta = -3,75$; 95% KI [-4,67; -2,83]; $p < 0,001$).

Ixekizumab vs. Methotrexat

Im Vergleich zu Methotrexat war die mittlere Veränderung des Juckreiz NRS Scores gegenüber Baseline im IXE-Arm numerisch ebenfalls größer als im MTX-Arm (Differenz $\Delta = -0,84$; 95% KI [-1,75; 0,06]), wobei der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen statistisch nicht signifikant war ($p = 0,068$).

Anteil der Patienten mit einer Reduktion des NRS Scores für Juckreiz um ≥ 4 Punkte in Woche 24

Für diese Analyse wurden alle Patienten der ITT Population herangezogen, die zu Baseline einen Juckreiz NRS Score ≥ 4 hatten (Itch NRS Population).

Die Itch NRS Population bestand aus 46 Patienten im IXE-Arm, 47 Patienten im FAE-Arm und 46 Patienten im MTX-Arm, also insgesamt aus 139 Patienten.

Der Anteil der Patienten in der Itch NRS Population mit einer Reduktion des NRS Scores für Juckreiz um ≥ 4 Punkte in Woche 24 ist in Tabelle 4-29 dargestellt.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-29: Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit einer Reduktion des Juckreizes um ≥ 4 Punkte in Woche 24 in RCT RHBZ mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Itch NRS Population^a)

Studie Zielgröße Endpunkt	IXE	FAE	MTX	IXE vs. FAE			IXE vs. MTX		
	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)	RR [95% KI]	OR [95% KI]	RD [95% KI] p-Wert ^b	RR [95% KI]	OR [95% KI]	RD [95% KI] p-Wert ^b
RHBZ									
Morbidität: Anteil der Patienten mit einer Reduktion des NRS Scores für Juckreiz um ≥ 4 Punkte in Woche 24									
Reduktion des Juckreizes (NRS Score) ^c	36/46 (78,26)	13/47 (27,66)	36/46 (78,26)	2,83 [1,74; 4,60]	9,42 [3,65; 24,30]	50,60 [33,12; 68,08] < 0,001	1,00 [0,81; 1,24]	1,00 [0,37; 2,69]	0,00 [-16,9; 16,86] 1,000
FAE: Fumarsäureester; IXE: Ixekizumab; KI: Konfidenzintervall; MTX: Methotrexat; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NRS: Numeric Rating Scale; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko.									
^a Itch NRS Population definiert als Patienten in der ITT Population mit einem Juckreiz NRS Score ≥ 4 bei Baseline.									
^b RR, OR, RD und p-Wert wurden mittels exaktem Test nach Fisher bestimmt.									
Fehlende Daten wurden mittels Non-Responder Imputation (NRI) imputiert.									
^c Reduktion ist definiert als eine Verbesserung um ≥ 4 Punkte auf der Juckreiz NRS gegenüber Baseline.									

Ixekizumab vs. Fumarsäureester

In Woche 24 war der Anteil der Patienten, die gegenüber Baseline eine Reduktion des NRS Scores für Juckreiz um ≥ 4 Punkte zeigten, im IXE-Arm statistisch signifikant größer als im FAE-Arm (78,26% vs. 27,66%; RR = 2,83; 95% KI [1,74; 4,60]; $p < 0,001$).

Ixekizumab vs. Methotrexat

Im Vergleich zu Methotrexat war der Anteil der Patienten mit einer Reduktion des NRS Scores ≥ 4 Punkte identisch (jeweils 78,26%; RR = 1,00; 95% KI [0,81; 1,24]; $p = 1,000$).

Zusammenfassend zeigte sich für die Reduktion des Juckreizes ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Ixekizumab im Vergleich zu Fumarsäureestern, aber nicht im Vergleich zu Methotrexat.

Zeit bis zum erstmaligen Erreichen einer Reduktion des Juckreizes um ≥ 4 Punkte

Um die Robustheit der Effekte bezüglich fehlender Daten in den zuvor dargestellten Responder-Analyse zu prüfen, wurden unterstützend Kaplan-Meier-Analysen durchgeführt. Zur Schätzung der Zeit bis zum erstmaligen Erreichen einer Reduktion des Juckreizes um ≥ 4 Punkte wurden Cox-Modelle herangezogen. Aus diesen wurde die HR sowie deren 95% KI bestimmt. Diese Time-to-Event Analysen werten Patienten, die vor dem Erreichen des Endpunktes zu Woche 24 die Therapie abbrachen, als (links-)zensiert. Dies erlaubt insbesondere die Berücksichtigung von Patienten, die zunächst ein Ansprechen hatten, dann aber die Studie abbrechen mussten (z.B. aufgrund von UE).

Die Zeit bis zum erstmaligen Erreichen einer Reduktion des Juckreizes um ≥ 4 Punkte in der Itch NRS Population ist in Tabelle 4-30 dargestellt.

Tabelle 4-30: Ergebnisse für die Zeit bis zum erstmaligen Erreichen einer Reduktion des Juckreizes um ≥ 4 Punkte (Itch NRS Population^a)

	IXE	FAE	MTX	IXE vs. FAE	IXE vs. MTX
	Kumulative Inzidenz (%) [95% KI]	Kumulative Inzidenz (%) [95% KI]	Kumulative Inzidenz (%) [95% KI]		
Studie	Median in Tagen [95% KI]	Median in Tagen [95% KI]	Median in Tagen [95% KI]	HR [95% KI]	HR [95% KI]
Zielgröße				p-Wert	p-Wert
Endpunkt					
RHBZ					
Morbidität: Zeit bis zum erstmaligen Erreichen einer Reduktion des NRS Scores für Juckreiz um ≥ 4 Punkte					
Reduktion des Juckreizes (NRS Score)	94,6 [84,66; 98,92] 16,0 [15,00; 29,00]	78,9 [61,69; 92,01] 92,0 [83,00; 113,00]	85,8 [73,72; 94,23] 58,0 [57,00; 85,00]	3,53 [2,12; 5,90] < 0,001	2,23 [1,42; 3,50] < 0,001
FAE: Fumarsäureester; HR: Hazard Ratio; IXE: Ixekizumab; KI: Konfidenzintervall; MTX: Methotrexat; NRS: Numeric Rating Scale.					
^a Itch NRS Population definiert als Patienten in der ITT Population mit einem Juckreiz NRS Score ≥ 4 bei Baseline. Kumulative Inzidenz und Median wurden mittels Kaplan-Meier Produkt-Limit Analyse geschätzt. Hazard Ratio und p-Wert wurden mittels zweier Cox-Proportional Hazards Modelle mit Behandlung als Faktor berechnet. Ereignis bezieht sich auf die erstmalige Reduktion des NRS Scores für Juckreiz um ≥ 4 Punkte. Zeit bis Ereignis wurde ab Randomisierung gemessen.					

Die Time-to-event-Analyse zeigte jeweils einen statistisch signifikanten Vorteil von Ixekizumab für das Erreichen einer Reduktion des Juckreizes um ≥ 4 Punkte gegenüber Fumarsäureestern und Methotrexat und bestätigte das Ergebnis der binären Variable für den Ixekizumab–Fumarsäureester Vergleich.

Zudem belegen die Analysen das deutlich frühere Ansprechen unter Ixekizumab im Vergleich zu Fumarsäureestern und Methotrexat.

Der Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zum erstmaligen Erreichen einer Reduktion des Juckreizes um ≥ 4 Punkte sind in Abbildung 4-4 dargestellt.

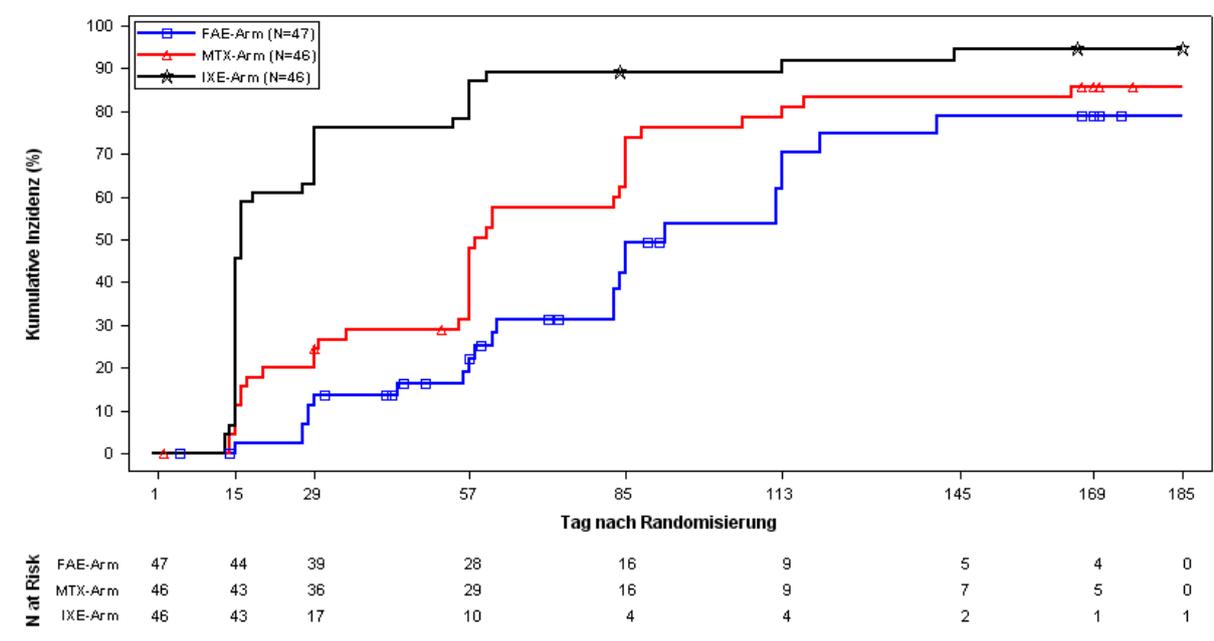


Abbildung 4-4: Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zum erstmaligen Erreichen einer Reduktion des Juckreizes um ≥ 4 Punkte in der RHBZ Studie
Zensierte Patienten sind mit entsprechenden Symbolen auf der jeweiligen Kaplan-Meier-Kurve dargestellt. Die Patientenzahlen unterhalb der Kurve beschreiben die Patienten unter Risiko zu den jeweiligen Zeitpunkten.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Mittels der in Abschnitt 4.2.3 beschriebenen Informationsbeschaffung wurde für das in diesem Modul dargestellte Teilanwendungsgebiet nur eine relevante RCT (RHBZ) identifiziert, die den vordefinierten Kriterien entsprach (siehe Abschnitt 4.3.1.1.4). Damit entfällt die Durchführung von Metaanalysen.

4.3.1.3.1.2.4 Hautschmerzen VAS – RCT

Tabelle 4-31: Operationalisierung von Hautschmerzen (Hautschmerzen VAS)

Studie	Operationalisierung
RHBZ	<p>Die Hautschmerzen VAS (Skin Pain VAS) ist ein Instrument zur Messung des wahrgenommen Schmerzes auf einer Skala von 0 mm (= keine Empfindung bezüglich der Schmerzen der Haut) bis 100 mm (= stärkste vorstellbare Empfindung bezüglich der Schmerzen der Haut).</p> <p>Für weitere Details zur Hautschmerzen VAS, siehe Abschnitt 4.2.5.2.</p> <p>Für weitere Details zum Verzerrungspotenzial, siehe Tabelle 4-32.</p> <p>Die Hautschmerzen VAS wurde gemäß Studienprotokoll zu folgenden Messzeitpunkten bestimmt: Baseline (Woche 0; Studientag 1), Woche 2 (Studientag 14 ± 2 Tage), Woche 4 (28 ± 2 Tage), Woche 8 (Studientag 56 ± 4 Tage), Woche 12 (Studientag 84 ± 4 Tage), Woche 16 (Studientag 112 ± 5 Tage), Woche 20 (Studientag 140 ± 5 Tage), Woche 24 (Studientag 168 ± 5 Tage) und bei vorzeitiger Beendigung der Studie [10].</p> <p>Folgender Endpunkt wird für Patienten in der ITT Population berichtet:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Veränderung des VAS Scores für Hautschmerzen von Baseline bis Woche 24. <p>Die statistische Analyse für die kontinuierliche Variable erfolgte mittels Kovarianzanalyse mit Termen für Baseline und Behandlung. Fehlende Werte wurden mittels mBOCF imputiert. Als unterstützende Analyse wurde ein MMRM Modell mit Termen für Baseline, Behandlung und Visite sowie deren Interaktion mit Behandlung verwendet.</p> <p>Für die Ableitung des Zusatznutzens wurden die Auswertung der mittleren Veränderung des Hautschmerzen VAS Scores in Woche 24 gegenüber Baseline herangezogen.</p>
<p>mBOCF: modified Baseline-Observation Carried Forward; ITT: Intention to Treat; MMRM: Mixed Model for Repeated Measures; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; VAS: visuelle Analogskala.</p>	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-32: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt zur Hautschmerzen VAS) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
RHBZ	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene war niedrig. Die Erhebung des Endpunkts war unverblindet, da die Beurteilung mittels visueller Analogskala durch die Patienten selbst erfolgte.

Die Kriterien zur Ermittlung der Hautschmerzen (Hautschmerzen VAS) wurden a priori im CSP definiert.

Das ITT-Prinzip wurde bei der Analyse adäquat umgesetzt.

Es lagen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Aspekte vor.

Vor dem Hintergrund des offenen Studiendesigns wurde das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt als potenziell hoch bewertet.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Die Ergebnisse für die Rücklaufquote der Hautschmerzen VAS zu Baseline und in Woche 24 werden für die ITT Population in Tabelle 4-33 angegeben.

Tabelle 4-33: Ergebnisse für die Rücklaufquote der Hautschmerzen VAS zu Baseline und in Woche 24 in RCT RHBZ mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population)

Studie Erhebungs- zeitpunkt	IXE		FAE		MTX	
	Anzahl der Studien- patienten (ITT Population)	Patienten mit vollständigem Haut- schmerzen VAS Fragebogen (%)	Anzahl der Studien- patienten (ITT Population)	Patienten mit vollständigem Haut- schmerzen VAS Fragebogen (%)	Anzahl der Studien- patienten (ITT Population)	Patienten mit vollständigem Haut- schmerzen VAS Fragebogen (%)
RHBZ						
Hautschmerzen VAS (Rücklaufquote)						
Baseline	54	54 (100)	54	54 (100)	54	53 (98,1)
Woche 24	54	49 (90,7)	54	23 (42,6)	54	49 (90,7)
FAE: Fumarsäureester; ITT: Intention to Treat; IXE: Ixekizumab; MTX: Methotrexat; VAS: visuelle Analogskala.						
Prozentanteile der Patienten mit vollständigem Fragenbogen beziehen sich auf die ITT Population.						

Die Rücklaufquote der Hautschmerzen VAS bezogen auf die Anzahl der Patienten in der ITT Population lag zu Baseline in allen drei Behandlungsrmen nahe bei 100%.

Während in Woche 24 im IXE- und MTX-Arm die Rücklaufquoten jeweils über 90% betragen, wurde im FAE-Arm eine Rücklaufquote von 42,6% bezogen auf die ITT Population berechnet. Bezogen auf die Anzahl der Patienten im FAE-Arm, die zu Woche 24 noch mit Fumarsäureestern behandelt wurden (vgl. Abbildung 4-10), lag die Rücklaufquote im FAE-Arm bei 100%.

Fehlende Werte wurden imputiert bzw. mittels unterstützender Sensitivitäts- und Time-to-event-Analysen berücksichtigt, um die Robustheit des Effekts zu untersuchen.

Veränderung des VAS Scores für Hautschmerzen von Baseline bis Woche 24

Die Veränderung des VAS Scores für Hautschmerzen von Baseline bis Woche 24 bei Patienten in der ITT Population ist in Tabelle 4-34 dargestellt.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-34: Ergebnisse für die Veränderung der Hautschmerzen von Baseline bis Woche 24 in RCT RHBZ mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population)

Studie Zielgröße Endpunkt	IXE (N = 54)			FAE (N = 54)			MTX (N = 54)			IXE vs. FAE	IXE vs. MTX
	Baseline	Wo 24	Δ	Baseline	Wo 24	Δ	Baseline	Wo 24	Δ	Differenz Δ	Differenz Δ
	N'	N'	LS Mean	N'	N'	LS Mean	N'	N'	LS Mean	[95% KI]	[95% KI]
	MW	MW	(SE) ^a	MW	MW	(SE) ^a	MW	MW	(SE) ^a	p-Wert ^a	p-Wert ^a
	(SD)	(SD)		(SD)	(SD)		(SD)	(SD)		Hedges' g	Hedges' g
										[95% KI]	[95% KI]
RHBZ											
Morbidität: Veränderung des VAS Scores für Hautschmerzen von Baseline bis Woche 24											
Hautschmerzen (VAS Score)	54 41,07 (27,22)	53 9,08 (19,67)	-33,83 (2,85)	54 43,07 (30,78)	50 36,32 (28,75)	-7,20 (2,93)	53 47,11 (26,86)	52 16,81 (20,09)	-28,29 (2,88)	-26,62 [-34,69; -18,55]	-5,54 [-13,56; 2,48]
										< 0,001	0,175
										-1,27 [-1,70; -0,85]	-0,26 [-0,65; 0,12]
FAE: Fumarsäureester; IXE: Ixekizumab; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares; MTX: Methotrexat; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten in der ITT Population; N': Anzahl der Patienten in der Analyse; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; VAS: visuelle Analogskala; Wo: Woche. ^a LS Mean, SE und p-Werte wurden mittels Kovarianzanalyse mit Termen für Baseline und Behandlung bestimmt. Fehlende Daten wurden mittels modified Baseline-Observation Carried Forward (mBOCF) imputiert. Δ entspricht der mittleren Veränderung gegenüber Baseline; Differenz Δ entspricht dem Behandlungsarm-Unterschied.											

Zu Baseline war der mittlere (SD) VAS Score für Hautschmerzen in allen drei Behandlungsarmen vergleichbar: er betrug 41,07 (27,22) im IXE-Arm, 43,07 (30,78) im FAE-Arm und 47,11 (26,86) im MTX-Arm.

Von Baseline bis Woche 24 zeigte sich in allen drei Behandlungsarmen eine Reduktion des mittleren VAS Scores für Hautschmerzen:

Ixekizumab vs. Fumarsäureester

Im IXE-Arm war die mittlere Veränderung des VAS Scores für Hautschmerzen gegenüber Baseline statistisch signifikant größer als im FAE-Arm (Differenz $\Delta = -26,62$; 95% KI [-34,69; -18,55]; $p < 0,001$).

Die Schätzung des Hedges' g ergab -1,27 (95% KI [-1,70; -0,85]). Da die Spanne des 95% KI den Bereich zwischen -0,2 bis 0,2 nicht überdeckt, liegt ein relevanter Unterschied zugunsten von Ixekizumab vor [8].

Ixekizumab vs. Methotrexat

Im Vergleich zum MTX-Arm war der Unterschied zwischen Ixekizumab und Methotrexat numerisch größer, aber nicht statistisch signifikant (Differenz $\Delta = -5,54$; 95% KI [-13,56; 2,48]; $p = 0,175$).

Zusammenfassend zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Ixekizumab gegenüber Fumarsäureestern für eine Reduktion der Hautschmerzen, aber nicht gegenüber Methotrexat.

Sensitivitätsanalyse

Tabelle 4-35 zeigt die Resultate einer Sensitivitätsanalyse mittels MMRM für die Veränderung der Hautschmerzen VAS von Baseline bis Woche 24. Dieses Modell benötigt keine Imputation, fehlenden Beobachtungen wird durch Schätzung der Kovarianzstruktur Rechnung getragen. Diese Analyse dient dazu, den der Therapie per Modell eindeutig zuschreibbaren Behandlungseffekt (*de jure* Effektivität) zu bestimmen. Dies erlaubt insbesondere die Berücksichtigung von Patienten, welche die Studie abbrechen mussten (z.B. aufgrund von UE).

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-35: Ergebnisse für die Veränderung der Hautschmerzen von Baseline bis Woche 24 aus RCT RHBZ mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population) – Sensitivitätsanalyse (MMRM)

Studie Zielgröße Endpunkt	IXE (N = 54)			FAE (N = 54)			MTX (N = 54)			IXE vs. FAE	IXE vs. MTX
	Baseline N'	Wo 24 N'	Δ	Baseline N'	Wo 24 N'	Δ	Baseline N'	Wo 24 N'	Δ	Differenz Δ [95% KI]	Differenz Δ [95% KI]
	MW (SD)	MW (SD)	LS Mean (SE) ^a	MW (SD)	MW (SD)	LS Mean (SE) ^a	MW (SD)	MW (SD)	LS Mean (SE) ^a	p-Wert ^a Hedges' g [95% KI]	p-Wert ^a Hedges' g [95% KI]
RHBZ											
Morbidität: Veränderung des VAS Scores für Hautschmerzen von Baseline bis Woche 24											
Hautschmerzen (VAS Score)	54 41,07 (27,22)	49 5,94 (14,10)	-36,69 (2,36)	54 43,07 (30,78)	23 19,65 (22,27)	-18,43 (3,25)	53 47,11 (26,86)	49 14,55 (15,97)	-29,70 (2,38)	-18,26 [-26,19; -10,33] < 0,001 -1,11 [-1,64; -0,59]	-6,99 [-13,63; -0,35] 0,039 -0,42 [-0,82; -0,02]
<p>FAE: Fumarsäureester; IXE: Ixekizumab; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares; MTX: Methotrexat; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten in der ITT Population; N': Anzahl der Patienten in der Analyse; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; VAS: visuelle Analogskala; Wo: Woche.</p> <p>^a LS Mean, SE und p-Werte wurden aus einem Modell für Messwiederholungen mit gemischten Effekten bestimmt (MMRM Analyse). Das Modell enthielt Terme für Behandlung, Baseline, Visite, sowie für die Interaktion zwischen Behandlung und Visite. Δ entspricht der mittleren Veränderung gegenüber Baseline; Differenz Δ entspricht dem Behandlungsarm-Unterschied.</p>											

Die MMRM-Analyse für diesen Endpunkt stützt die Ergebnisse der Kovarianzanalyse für den Vergleich von Ixekizumab gegenüber Fumarsäureester. Gegenüber Methotrexat zeigte sich in der Sensitivitätsanalyse ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Ixekizumab; allerdings überdeckte das 95% KI des Hedges'g den Bereich zwischen -0,2 bis 0,2.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Mittels der in Abschnitt 4.2.3 beschriebenen Informationsbeschaffung wurde für das in diesem Modul dargestellte Teilanwendungsgebiet nur eine relevante RCT (RHBZ) identifiziert, die den vordefinierten Kriterien entsprach (siehe Abschnitt 4.3.1.1.4). Damit entfällt die Durchführung von Metaanalysen.

4.3.1.3.1.2.5 Gesichts- und Hals-Beteiligung – RCT

Tabelle 4-36: Operationalisierung von Gesichts- und Hals-Beteiligung

Studie	Operationalisierung
RHBZ	<p>Das Vorliegen einer Psoriasis im Bereich des Gesichts und/oder des Halses wurde im Rahmen der Erhebung der betroffenen Körperoberfläche (BSA) durch einen verblindeten Endpunkterheber mittels binärer Frage („Weist der Patient eine sichtbare Psoriasis in Gesicht/Hals auf?“ [ja/nein]) bewertet [10]. Die kategoriale Variablen wurden wie folgt definiert [10]:</p> <ul style="list-style-type: none"> • eine Verbesserung wurde definiert, wenn zu Baseline mit „ja“ geantwortet wurde und bei der Analyse-relevanten Visite mit „nein“; • bei zwei gleichen Antworten zu Baseline und zu Post-Baseline Visite zeigte sich keine Veränderung der Psoriasis im Bereich des Gesichts und/oder Halses. <p>Für weitere Details zur Gesichts- und Halsbeteiligung, siehe Abschnitt 4.2.5.2. Für weitere Details zum Verzerrungspotenzial, siehe Tabelle 4-37.</p> <p>Das Vorliegen einer Psoriasis im Bereich des Gesichts und/oder des Halses wurde gemäß Studienprotokoll zu folgenden Messzeitpunkten bestimmt: Screening (Studientag -30 bis -4 Tage), Baseline (Woche 0; Studientag 1), Woche 2 (Studientag 14 ± 2 Tage), Woche 4 (Studientag 28 ± 2 Tage), Woche 8 (Studientag 56 ± 4 Tage), Woche 12 (Studientag 84 ± 4 Tage), Woche 16 (Studientag 112 ± 5 Tage), Woche 20 (Studientag 140 ± 5 Tage), Woche 24 (Studientag 168 ± 5 Tage) und bei vorzeitiger Beendigung der Studie [10].</p> <p>Folgende Endpunkte werden für Patienten in der Face/Neck Ps Population in Woche 24 berichtet (unterstützende Endpunkte sind kursiv dargestellt in Abgrenzung zu den Endpunkten, welche für die Zusatznutzenableitung herangezogen wurden):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anteil der Patienten mit Erreichen einer Erscheinungsfreiheit von Gesicht und Hals in Woche 24. • <i>Zeit bis zum erstmaligen Erreichen einer Erscheinungsfreiheit von Gesicht und Hals.</i> <p>Die Face/Neck Ps Population wurde definiert als alle Patienten in der ITT Population, die eine sichtbare Psoriasis an Gesicht und/oder am Hals bei Baseline aufwiesen.</p> <p>Dargestellt wurde der prozentuale Anteil der Patienten mit Gesichts- und/oder Hals-Beteiligung zu Baseline, die in Woche 24 keine Anzeichen mehr in diesem Bereich aufwiesen (Baseline: „ja“, Woche 24: „nein“).</p> <p>RR, OR, RD und p-Werte für binäre Variablen wurden mit dem exakten Test nach Fisher berechnet. Fehlende Daten wurden mittels NRI imputiert.</p> <p>Für Time-to-event-Analysen wurden Cox-Modelle mit einem Faktor für Behandlung verwendet. Aus diesem wurden die HR sowie deren 95% Konfidenzintervall bestimmt.</p> <p>Für die Ableitung des Zusatznutzens wurde die Auswertung des Anteils der Patienten mit Erreichen einer Erscheinungsfreiheit von Gesicht und Hals in Woche 24 herangezogen.</p>
BSA: Body Surface Area; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to Treat; NRI: Non-Responder Imputation; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko.	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-37: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt zur Gesichts- und Hals-Beteiligung in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
RHBZ	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene war niedrig. Trotz des offenen Studiendesigns wurde eine verblindete Endpunkterhebung durch einen nicht in die Behandlung des Patienten involvierten Endpunkterheber sichergestellt. Für den Fall, dass die Verblindung unbeabsichtigt aufgehoben wurde, musste der Endpunkterheber für diesen speziellen Patienten ausgetauscht werden.

Das ITT-Prinzip wurde bei der Analyse adäquat umgesetzt.

Es lagen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte vor.

Die Kriterien zur Ermittlung der Gesichts- und Hals-Beteiligung wurden a priori im CSP definiert.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt wurde daher insgesamt als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Anteil der Patienten mit Erreichen einer Erscheinungsfreiheit von Gesicht und Hals in Woche 24

Diese Analyse wurde für alle Patienten in der ITT Population durchgeführt, die eine sichtbare Psoriasis im Gesicht und/oder am Hals zu Baseline aufwiesen (Face/Neck Ps Population).

Die Face/Neck Ps Population bestand aus 33 Patienten im IXE-Arm, 34 Patienten im FAE-Arm und 36 Patienten im MTX-Arm, also insgesamt aus 103 Patienten.

Der Anteil der Patienten der Face/Neck Ps Population mit Erreichen einer Erscheinungsfreiheit von Gesicht und Hals in Woche 24 ist in Tabelle 4-38 dargestellt.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-38: Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit Erreichen einer Erscheinungsfreiheit von Gesicht und Hals in Woche 24 in RCT RHBZ mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Face/Neck Ps Population^a)

Studie Zielgröße Endpunkt	IXE	FAE	MTX	IXE vs. FAE			IXE vs. MTX		
	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)	RR [95% KI]	OR [95% KI]	RD [95% KI] p-Wert ^b	RR [95% KI]	OR [95% KI]	RD [95% KI] p-Wert ^b
RHBZ									
Morbidität: Anteil der Patienten mit Erreichen einer Erscheinungsfreiheit von Gesicht und Hals in Woche 24									
Erreichen einer Erscheinungsfreiheit von Gesicht und Hals ^c	27/33 (81,82)	9/34 (26,47)	24/36 (66,67)	3,09 [1,73; 5,54]	12,50 [3,89; 40,17]	55,35 [35,52; 75,17] < 0,001	1,23 [0,93; 1,63]	2,25 [0,73; 6,92]	15,15 [-5,10; 35,41] 0,179
FAE: Fumarsäureester; IXE: Ixekizumab; KI: Konfidenzintervall; MTX: Methotrexat; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko.									
^a Face/Neck Ps Population definiert als Patienten in der ITT Population mit sichtbarer Psoriasis im Gesicht und/oder am Hals bei Baseline.									
^b RR, OR, RD und p-Wert wurden mittels exaktem Test nach Fisher bestimmt. Fehlende Daten wurden mittels Non-Responder Imputation (NRI) imputiert.									
^c Erreichen einer Erscheinungsfreiheit definiert als sichtbare Psoriasis bei Baseline und keine sichtbare Psoriasis in Woche 24 im Gesicht und/oder am Hals.									

Ixekizumab vs. Fumarsäureester

In der Face/Neck Ps Population war der Anteil der Patienten mit Erreichen einer Erscheinungsfreiheit von Gesicht und Hals im IXE-Arm statistisch signifikant größer als im FAE-Arm (81,82% vs. 26,47%; RR = 3,09; 95% KI [1,73; 5,54]; $p < 0,001$).

Ixekizumab vs. Methotrexat

Im Vergleich zum MTX-Arm war der Anteil der Patienten mit Erreichen einer Erscheinungsfreiheit von Gesicht und Hals im IXE-Arm numerisch größer, ohne statistisch signifikant zu sein (81,82% vs. 66,67%; RR = 1,23; 95% KI [0,93; 1,63]; $p = 0,179$).

Zusammenfassend zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Ixekizumab gegenüber Fumarsäureestern für das Erreichen einer Erscheinungsfreiheit von Gesicht und Hals in Woche 24, aber nicht gegenüber Methotrexat.

Zeit bis zum erstmaligen Erreichen einer Erscheinungsfreiheit von Gesicht und Hals

Um die Robustheit der Effekte bezüglich fehlender Daten in den zuvor dargestellten Responder-Analyse zu prüfen, wurden unterstützend Kaplan-Meier-Analysen durchgeführt. Zur Schätzung der Zeit bis zum erstmaligen Erreichen einer Erscheinungsfreiheit von Gesicht und Hals wurden Cox-Modelle verwendet. Aus diesen wurde die HR sowie deren 95% KI bestimmt. Diese Time-to-Event Analysen werten Patienten, die vor dem Erreichen des Endpunktes zu Woche 24 die Therapie abbrechen, als (links-)zensiert. Dies erlaubt insbesondere die Berücksichtigung von Patienten, die zunächst ein Ansprechen hatten, dann aber die Studie abbrechen mussten (z.B. aufgrund von UE).

In Tabelle 4-39 wird die Zeit bis zum erstmaligen Erreichen einer Erscheinungsfreiheit von Gesicht und Hals bei Patienten in der Face/Neck Ps Population dargestellt.

Tabelle 4-39: Ergebnisse für die Zeit bis zum erstmaligen Erreichen einer Erscheinungsfreiheit von Gesicht und Hals in RCT RHBZ mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Face/Neck Ps Population^a)

	IXE	FAE	MTX	IXE vs. FAE	IXE vs. MTX
	Kumulative Inzidenz (%) [95% KI]	Kumulative Inzidenz (%) [95% KI]	Kumulative Inzidenz (%) [95% KI]		
Studie Zielgröße Endpunkt	Median in Tagen [95% KI]	Median in Tagen [95% KI]	Median in Tagen [95% KI]	HR [95% KI] p-Wert	HR [95% KI] p-Wert
RHBZ					
Morbidität: Zeit bis zum erstmaligen Erreichen einer Erscheinungsfreiheit von Gesicht und Hals^b					
Erreichen einer Erscheinungsfreiheit von Gesicht und Hals ^b	97,0 [86,65; 99,77] 30,0 [29,00; 58,00]	48,1 [28,40; 72,33] -, - [58,00; -, -]	87,0 [70,71; 96,66] 96,5 [57,00; 113,00]	3,53 [1,76; 7,08] < 0,001	2,24 [1,32; 3,79] 0,003
FAE: Fumarsäureester; HR: Hazard Ratio; IXE: Ixekizumab; KI: Konfidenzintervall; MTX: Methotrexat.					
^a Face/Neck Ps Population definiert als Patienten in der ITT Population mit sichtbarer Psoriasis in Gesicht/Hals bei Baseline.					
^b Erreichen einer Erscheinungsfreiheit definiert als sichtbare Psoriasis bei Baseline und keine sichtbare Psoriasis in Gesicht/Hals zum Erhebungszeitpunkt.					
Kumulative Inzidenz und Median wurden mittels Kaplan-Meier Produkt-Limit Analyse geschätzt.					
Hazard Ratio und p-Wert wurden mittels zweier Cox-Proportional Hazards Modelle mit Behandlung als Faktor berechnet.					
Ereignis bezieht sich auf erstmaliges Erreichen einer Erscheinungsfreiheit von Gesicht und Hals.					
Zeit bis Ereignis wurde ab Randomisierung gemessen.					

Die Time-to-event-Analyse bestätigte den statistisch signifikanten Vorteil von Ixekizumab für das Erreichen einer Erscheinungsfreiheit von Gesicht und Hals gegenüber Fumarsäureestern, welcher zuvor für die binäre Variable beschrieben wurde. Es zeigte sich auch ein statistisch signifikanter Vorteil für Ixekizumab gegenüber Methotrexat.

Zudem belegen die Analysen das frühere Ansprechen unter Ixekizumab im Vergleich zu den ZVT.

Die Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zum erstmaligen Erreichen einer Erscheinungsfreiheit von Gesicht und Hals sind in Abbildung 4-5 dargestellt.

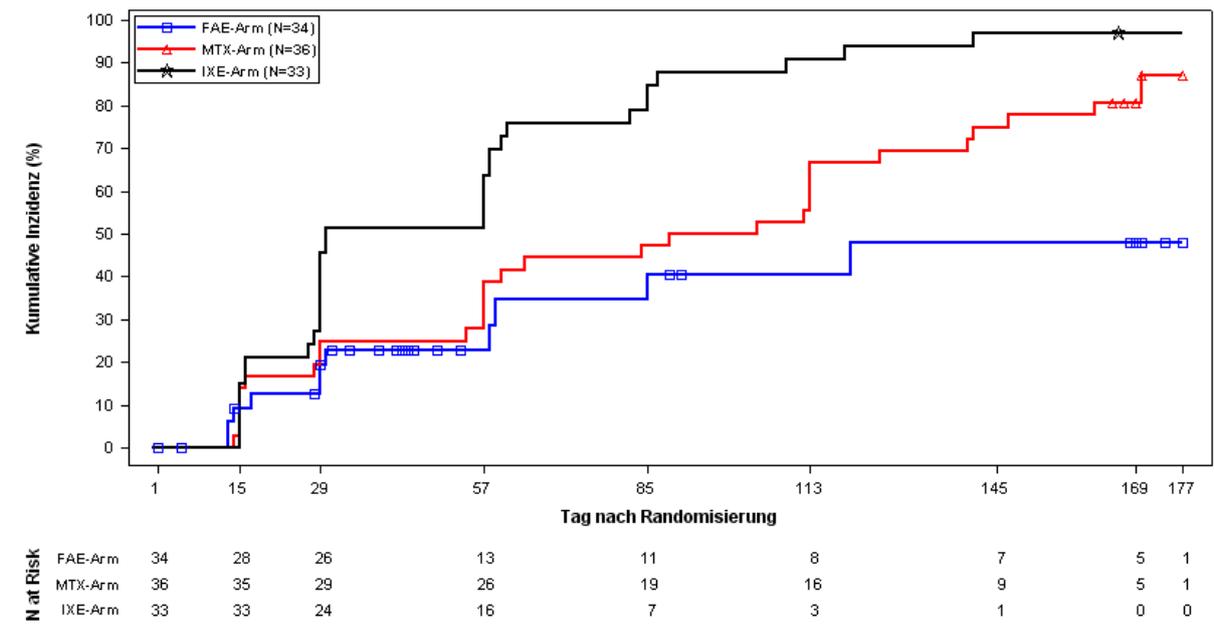


Abbildung 4-5: Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zum erstmaligen Erreichen einer Erscheinungsfreiheit von Gesicht und Hals in der RHBZ Studie

Zensierte Patienten sind mit entsprechenden Symbolen auf der jeweiligen Kaplan-Meier Kurve dargestellt. Die Patientenzahlen unterhalb der Kurve beschreiben die Patienten unter Risiko zu den jeweiligen Zeitpunkten.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Mittels der in Abschnitt 4.2.3 beschriebenen Informationsbeschaffung wurde für das in diesem Modul dargestellte Teilanwendungsgebiet nur eine relevante RCT (RHBZ) identifiziert, die den vordefinierten Kriterien entsprach (siehe Abschnitt 4.3.1.1.4). Damit entfällt die Durchführung von Metaanalysen.

4.3.1.3.1.2.6 Beteiligung des Genitalbereichs – RCT

Tabelle 4-40: Operationalisierung von Beteiligung des Genitalbereichs

Studie	Operationalisierung
RHBZ	<p>Das Vorliegen einer Psoriasis im Genitalbereich wurde im Rahmen der Erhebung der betroffenen Körperoberfläche (BSA) durch einen verblindeten Endpunkterheber mittels binärer Frage („Weist der Patient eine sichtbare Psoriasis im Genitalbereich auf?“ [ja/nein]) bewertet [10]. Die kategorialen Variablen wurden wie folgt definiert [10]:</p> <ul style="list-style-type: none"> • eine Verbesserung wurde definiert, wenn zu Baseline mit „ja“ geantwortet wurde und bei der Analyse-relevanten Visite mit „nein“; • bei zwei gleichen Antworten zu Baseline und zu Post-Baseline Visite zeigte sich keine Veränderung der Psoriasis im Genitalbereich. <p>Für weitere Details zur Beteiligung des Genitalbereichs, siehe Abschnitt 4.2.5.2. Für weitere Details zum Verzerrungspotenzial, siehe Tabelle 4-41.</p> <p>Das Vorliegen einer Psoriasis im Genitalbereich wurde gemäß Studienprotokoll zu folgenden Messzeitpunkten bestimmt: Screening (Studientag -30 bis -4 Tage), Baseline (Woche 0; Studientag 1), Woche 2 (Studientag 14 ± 2 Tage), Woche 4 (Studientag 28 ± 2 Tage), Woche 8 (Studientag 56 ± 4 Tage), Woche 12 (Studientag 84 ± 4 Tage), Woche 16 (Studientag 112 ± 5 Tage), Woche 20 (Studientag 140 ± 5 Tage), Woche 24 (Studientag 168 ± 5 Tage) und bei vorzeitiger Beendigung der Studie [10].</p> <p>Folgender Endpunkt wird für Patienten in der Genital Ps Population berichtet (unterstützende Endpunkte sind kursiv dargestellt in Abgrenzung zu den Endpunkten, welche für die Zusatznutzenableitung herangezogen wurden):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anteil der Patienten mit Erreichen einer Erscheinungsfreiheit im Genitalbereich in Woche 24. • <i>Zeit bis zum Erstmaligen Erreichen einer Erscheinungsfreiheit im Genitalbereich.</i> <p>Die Genital Ps Population wurde definiert als alle Patienten in der ITT Population, die eine sichtbare Psoriasis im Genitalbereich bei Baseline aufwiesen.</p> <p>Dargestellt wurde der prozentuale Anteil an Patienten mit Genitalbeteiligung zu Baseline, die in Woche 24 keine Anzeichen mehr in diesem Bereich aufwiesen (Baseline: „ja“, Woche 24: „nein“).</p> <p>RR, OR, RD und p-Werte wurden mit dem exakten Test nach Fisher berechnet. Fehlende Daten wurden mittels -NRI imputiert.</p> <p>Für Time-to-event-Analysen wurden Cox-Modelle mit einem Faktor für Behandlung verwendet. Aus diesem wurde die Hazard Ratio (HR) sowie deren 95% Konfidenzintervall bestimmt.</p> <p>Für die Ableitung des Zusatznutzens wurde die Auswertung des Anteils der Patienten mit Erreichen einer Erscheinungsfreiheit im Genitalbereich in Woche 24 herangezogen.</p>
BSA: Body Surface Area; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to Treat NRI: Non-Responder Imputation; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko.	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-41: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Beteiligung des Genitalbereichs in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
RHBZ	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Trotz des offenen Studiendesigns wurde eine verblindete Endpunkterhebung durch einen nicht in die Behandlung des Patienten involvierten Endpunkterheber sichergestellt. Für den Fall, dass die Verblindung unbeabsichtigt aufgehoben wurde, musste der Endpunkterheber für diesen speziellen Patienten ausgetauscht werden.

Das ITT-Prinzip wurde bei der Analyse adäquat umgesetzt.

Es lagen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte vor.

Die Kriterien zur Ermittlung der Beteiligung des Genitalbereichs wurden a priori im CSP definiert.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt wurde daher insgesamt als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Anteil der Patienten mit Erreichen einer Erscheinungsfreiheit im Genitalbereich in Woche 24

Diese Analyse wurde für alle Patienten in der ITT Population durchgeführt, die Psoriasis im Genitalbereich zu Baseline aufwiesen (Genital Ps Population).

Die Genital Ps Population bestand aus 20 Patienten im IXE-Arm, 24 Patienten im FAE- Arm und 24 Patienten im MTX-Arm, also insgesamt aus 68 Patienten.

Der Anteil der Patienten der Genital Ps Population mit Erreichen einer Erscheinungsfreiheit im Genitalbereich in Woche 24 ist in Tabelle 4-42 dargestellt.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-42: Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit Erreichen einer Erscheinungsfreiheit im Genitalbereich in Woche 24 in RCT RHBZ mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Genital Ps Population^a)

Studie Zielgröße Endpunkt	IXE	FAE	MTX	IXE vs. FAE			IXE vs. MTX		
	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)	RR [95% KI]	OR [95% KI]	RD [95% KI] p-Wert ^b	RR [95% KI]	OR [95% KI]	RD [95% KI] p-Wert ^b
RHBZ									
Morbidität: Anteil der Patienten mit Erreichen einer Erscheinungsfreiheit im Genitalbereich in Woche 24									
Erreichen einer Erscheinungs- freiheit im Genitalbereich ^c	17/20 (85,00)	7/24 (29,17)	18/24 (75,00)	2,91 [1,52; 5,58]	13,76 [3,04; 62,32]	55,83 [31,84; 79,82] < 0,001	1,13 [0,84; 1,52]	1,89 [0,41; 8,78]	10,00 [-13,3; 33,35] 0,477
FAE: Fumarsäureester; IXE: Ixekizumab; KI: Konfidenzintervall; MTX: Methotrexat; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko.									
^a Genital Ps Population definiert als Patienten in der ITT Population mit sichtbarer Psoriasis im Genitalbereich bei Baseline.									
^b RR, OR, RD und p-Wert wurden mittels exaktem Test nach Fisher bestimmt. Fehlende Daten wurden mittels Non-Responder Imputation (NRI) imputiert.									
^c Erreichen einer Erscheinungsfreiheit definiert als sichtbare Psoriasis bei Baseline und keine sichtbare Psoriasis in Woche 24 im Genitalbereich.									

Ixekizumab vs. Fumarsäureester

In der Genital Ps Population war im IXE-Arm der Anteil der Patienten mit Erreichen einer Erscheinungsfreiheit im Genitalbereich in Woche 24 statistisch signifikant höher als im FAE-Arm (85,00% vs. 29,17%; RR = 2,91; 95% KI [1,52; 5,58]; $p < 0,001$).

Ixekizumab vs. Methotrexat

Im Vergleich zu Methotrexat war der Anteil der Patienten mit Erreichen einer Erscheinungsfreiheit im Genitalbereich im IXE-Arm numerisch größer, ohne statistische Signifikanz zu erreichen (85,00% vs. 75,00%; RR = 1,13; 95% KI [0,84; 1,52]; $p = 0,477$).

Damit zeigte sich für das Erreichen einer Erscheinungsfreiheit im Genitalbereich unter Ixekizumab ein statistisch signifikanter Vorteil im Vergleich zu Fumarsäureestern, aber nicht zu Methotrexat.

Zeit bis zum erstmaligen Erreichen einer Erscheinungsfreiheit im Genitalbereich

Um die Robustheit der Effekte bezüglich fehlender Daten in den zuvor dargestellten Responder-Analyse zu prüfen, wurden unterstützend Kaplan-Meier-Analysen durchgeführt. Zur Schätzung der Zeit bis zum erstmaligen Erreichen einer Erscheinungsfreiheit im Genitalbereich wurden Cox-Modelle verwendet. Aus diesen wurde die Hazard Rate (HR), sowie deren 95% KI bestimmt. Diese Time-to-Event Analysen werten Patienten, die vor dem Erreichen des Endpunktes zu Woche 24 die Therapie abbrachen, als (links-)zensiert. Dies erlaubt insbesondere die Berücksichtigung von Patienten, die zunächst ein Ansprechen hatten, dann aber die Studie abbrechen mussten (z.B. aufgrund von UE).

In Tabelle 4-43 wird die Zeit bis zum erstmaligen Erreichen einer Erscheinungsfreiheit im Genitalbereich bei Patienten der Genital Ps Population dargestellt.

Tabelle 4-43: Ergebnisse für die Zeit bis zum erstmaligen Erreichen einer Erscheinungsfreiheit im Genitalbereich in RCT RHBZ mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Genital Ps Population^a)

	IXE	FAE	MTX	IXE vs. FAE	IXE vs. MTX
	Kumulative Inzidenz (%) [95% KI]	Kumulative Inzidenz (%) [95% KI]	Kumulative Inzidenz (%) [95% KI]		
Studie Zielgröße Endpunkt	Median in Tagen [95% KI]	Median in Tagen [95% KI]	Median in Tagen [95% KI]	HR [95% KI] p-Wert	HR [95% KI] p-Wert
RHBZ					
Morbidität: Zeit bis zum Erreichen einer erstmaligen Erscheinungsfreiheit im Genitalbereich^b					
Erreichen einer Erscheinungsfreiheit im Genitalbereich ^b	100,0 [-,-; -,-] 30,0 [16,00; 60,00]	53,0 [29,86; 79,89] 97,0 [85,00; -,-]	91,7 [76,70; 98,56] 57,5 [56,00; 98,00]	3,97 [1,72; 9,19] 0,001	1,61 [0,86; 3,00] 0,138
FAE: Fumarsäureester; HR: Hazard Ratio; IXE: Ixekizumab; KI: Konfidenzintervall; MTX: Methotrexat.					
^a Genital Ps Population definiert als Patienten in der ITT Population mit sichtbarer Psoriasis im Genitalbereich bei Baseline.					
^b Erreichen einer Erscheinungsfreiheit definiert als sichtbare Psoriasis bei Baseline und keine sichtbare Psoriasis im Genitalbereich zum Erhebungszeitpunkt.					
Kumulative Inzidenz und Median wurden mittels Kaplan-Meier Produkt-Limit Analyse geschätzt.					
Hazard Ratio und p-Wert wurden mittels zweier Cox-Proportional Hazards Modelle mit Behandlung als Faktor berechnet.					
Ereignis bezieht sich auf erstmalige Erscheinungsfreiheit im Genitalbereich.					
Zeit bis Ereignis wurde ab Randomisierung gemessen.					

Die Time-to-event-Analyse bestätigte den statistisch signifikanten Vorteil von Ixekizumab für das Erreichen einer Erscheinungsfreiheit im Genitalbereich gegenüber Fumarsäureestern, welcher zuvor für die binäre Variable beschrieben wurde.

Zudem belegt die Analyse das deutlich frühere Ansprechen unter Ixekizumab im Vergleich zu Fumarsäureestern.

Die Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zum erstmaligen Erreichen einer Erscheinungsfreiheit im Genitalbereich in der RHBZ Studie sind in Abbildung 4-6 dargestellt.

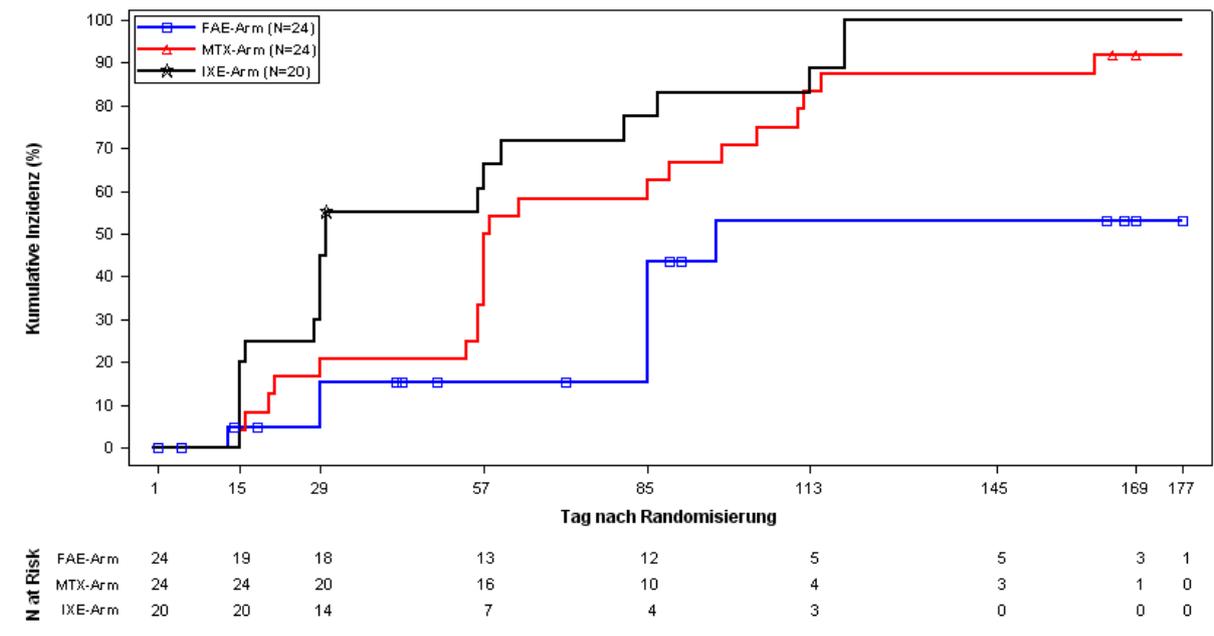


Abbildung 4-6: Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zum erstmaligen Erreichen einer Erscheinungsfreiheit im Genitalbereich in der RHBZ Studie
Zensierte Patienten sind mit entsprechenden Symbolen auf der jeweiligen Kaplan-Meier Kurve dargestellt. Die Patientenzahlen unterhalb der Kurve beschreiben die Patienten unter Risiko zu den jeweiligen Zeitpunkten.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Mittels der in Abschnitt 4.2.3 beschriebenen Informationsbeschaffung wurde für das in diesem Modul dargestellte Teilanwendungsgebiet nur eine relevante RCT (RHBZ) identifiziert, die den vordefinierten Kriterien entsprach (siehe Abschnitt 4.3.1.1.4). Damit entfällt die Durchführung von Metaanalysen.

4.3.1.3.1.2.7 Nail Assessment in Psoriasis and Psoriatic Arthritis (NAPPA-CLIN und -PBI) – RCT

Tabelle 4-44: Operationalisierung von psoriatischer Nagelbeteiligung (NAPPA-CLIN und -PBI Score)

Studie	Operationalisierung
RHBZ	<p>Das validierte und etablierte Instrument Nail Assessment in Psoriasis and Psoriatic Arthritis (NAPPA) zur Messung von Ausmaß und Auswirkungen der psoriatischen Nagelbeteiligung besteht aus insgesamt drei Komponenten: einem Fragebogen zur Erhebung der Lebensqualität (NAPPA-QoL), einem zweiteiligen Fragebogen zur Erhebung des patientenrelevanten Nutzens der Behandlung (NAPPA-PBI) sowie dem NAPPA-CLIN zur klinischen Messung des Psoriasis-Schweregrades. Die Ergebnisse des NAPPA-QoL werden im Abschnitt zur krankheitsspezifischen gesundheitsbezogenen Lebensqualität berichtet (4.3.1.3.1.3.3).</p> <p>Für weitere Details zu den NAPPA Scores, siehe Abschnitt 4.2.5.2.</p> <p>Für weitere Details zum Verzerrungspotenzial, siehe Tabelle 4-45.</p> <p>Eine psoriatische Nagelbeteiligung wurde gemäß Studienprotokoll zu folgenden Messzeitpunkten bestimmt: Baseline (Woche 0; Studientag 1), Woche 2 (Studientag 14 ± 2 Tage), Woche 4 (Studientag 28 ± 2 Tage), Woche 8 (Studientag 56 ± 4 Tage), Woche 12 (Studientag 84 ± 4 Tage), Woche 16 (Studientag 112 ± 5 Tage), Woche 20 (Studientag 140 ± 5 Tage), Woche 24 (Studientag 168 ± 5 Tage) und bei vorzeitiger Beendigung der Studie [10].</p> <p>Folgende Endpunkte werden für Patienten in der Nail Ps Population berichtet:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Veränderung des NAPPA-CLIN Scores für psoriatische Nagelbeteiligung von Baseline bis Woche 24. • NAPPA-PBI Score für das Erreichen eines patientenrelevanten Therapienutzens bezogen auf die psoriatische Nagelbeteiligung in Woche 24. <p>Die Nail Ps Population wurde definiert als alle Patienten in der ITT Population, die eine Nagelbeteiligung nach klinischem Befund bei Baseline aufwiesen.</p> <p>Die statistische Analyse der kontinuierlichen Variablen erfolgte mittels ANCOVA, mit Termen für Baseline und Behandlung für den NAPPA-CLIN Score, und mit einem Term für Behandlung für den NAPPA-PBI Score. Fehlende Werte wurden für den NAPPA-CLIN Score mittels mBOCF, für den NAPPA-PBI Score mittels LOCF imputiert, da für letzteren kein Baselinewert vorliegt. Als unterstützende Analyse wurde ein MMRM Modell mit Termen für die Behandlung und Visite sowie deren Interaktion mit Behandlung verwendet.</p> <p>Für die Ableitung des Zusatznutzens wurden die Auswertung der mittleren Veränderung des NAPPA-CLIN Scores für psoriatische Nagelbeteiligung in Woche 24 gegenüber Baseline sowie des NAPPA-PBI Scores für das Erreichen eines patientenrelevanten Therapienutzens bezogen auf die psoriatische Nagelbeteiligung in Woche 24 herangezogen.</p>
<p>ANCOVA: Analysis of Covariance; mBOCF: modified Baseline-Observation Carried Forward; LOCF: Last Observation Carried Forward; MMRM: Mixed Model for Repeated Measures; NAPPA: Nail Assessment in Psoriasis and Psoriatic Arthritis; NAPPA-CLIN: Nail Assessment in Psoriasis and Psoriatic Arthritis – Clinical Severity; NAPPA-PBI: Nail Assessment in Psoriasis and Psoriatic Arthritis – Patient Benefit Index; NAPPA-QoL: Nail Assessment in Psoriasis and Psoriatic Arthritis – Quality of Life.</p>	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-45: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkte zur psoriatischen Nagelbeteiligung (NAPPA-CLIN und NAPPA-PBI) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
RHBZ						
NAPPA-CLIN	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
NAPPA-PBI	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene war niedrig. Das ITT-Prinzip wurde bei der Analyse adäquat umgesetzt.

Es lagen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte vor.

Die Kriterien zur Ermittlung der Endpunkte zur psoriatischen Nagelbeteiligung (NAPPA-CLIN Score und NAPPA-PBI) wurden a priori im CSP definiert.

Trotz des offenen Studiendesigns wurde eine verblindete Endpunkterhebung des NAPPA-CLIN durch einen nicht in die Behandlung des Patienten involvierten Endpunkterheber sichergestellt. Für den Fall, dass die Verblindung unbeabsichtigt aufgehoben wurde, musste der Endpunkterheber für diesen speziellen Patienten ausgetauscht werden. Daher wurde das Verzerrungspotenzial für die Veränderung des NAPPA-CLIN Scores für psoriatische Nagelbeteiligung von Baseline bis Woche 24 insgesamt als niedrig eingestuft.

Für den NAPPA-PBI wurde das Verzerrungspotenzial aufgrund des offenen Studiendesigns in Verbindung mit der Erhebung des Endpunktes durch die nicht-verblindeten Patienten als potenziell hoch eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Veränderung des NAPPA-CLIN Scores für psoriatische Nagelbeteiligung von Baseline bis Woche 24

Die Analysen zur psoriatischen Nagelbeteiligung wurden für alle Patienten in der ITT Population durchgeführt, die zu Baseline einen klinischen Befund der Nagelbeteiligung hatten (Nail Ps Population).

Die Nail Ps Population bestand aus 35 Patienten im IXE-Arm, 29 Patienten im FAE-Arm und 27 Patienten im MTX-Arm, also insgesamt aus 91 Patienten.

Die Veränderung des NAPPA-CLIN Scores für psoriatische Nagelbeteiligung von Baseline bis Woche 24 bei Patienten in der Nail Ps Population ist in Tabelle 4-46 dargestellt.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-46: Ergebnisse für die Veränderung der psoriatischen Nagelbeteiligung anhand des NAPPA-CLIN Scores von Baseline bis Woche 24 aus RCT RHBZ mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Nail Ps Population^a)

Studie Zielgröße Endpunkt	IXE (N = 35)			FAE (N = 29)			MTX (N = 27)			IXE vs. FAE	IXE vs. MTX
	Baseline	Wo 24	Δ	Baseline	Wo 24	Δ	Baseline	Wo 24	Δ	Differenz Δ	Differenz Δ
	N' MW (SD)	N' MW (SD)	LS Mean (SE) ^b	N' MW (SD)	N' MW (SD)	LS Mean (SE) ^b	N' MW (SD)	N' MW (SD)	LS Mean (SE) ^b	[95% KI] p-Wert ^b Hedges' g [95% KI]	[95% KI] p-Wert ^b Hedges' g [95% KI]
RHBZ											
Morbidität: Veränderung des NAPPA-CLIN Scores für psoriatische Nagelbeteiligung von Baseline bis Woche 24											
Psoriatische Nagelbeteiligung (NAPPA- CLIN Score)	35 10,17 (5,94)	34 3,88 (4,49)	-6,58 (0,78)	27 13,89 (9,37)	27 13,19 (9,91)	-0,14 (0,89)	24 9,50 (7,44)	23 6,09 (7,87)	-3,41 (0,95)	-6,43 [-8,80; -4,07] < 0,001 -1,39 [-1,95; -0,84]	-3,17 [-5,60; -0,74] 0,011 -0,69 [-1,23; -0,15]
FAE: Fumarsäureester; IXE: Ixekizumab; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares; MTX: Methotrexat; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten in der Nail Ps Population ^a ; N': Anzahl der Patienten in der Analyse; NAPPA-CLIN: Nail Assessment in Psoriasis and Psoriatic Arthritis – Clinical Severity; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; Wo: Woche.											
^a Nail Ps Population definiert als Patienten in der ITT Population mit psoriatischer Nagelbeteiligung entsprechend klinischer Beurteilung bei Baseline.											
^b LS Mean, SE und p-Werte wurden mittels Kovarianzanalyse mit Termen für Baseline und Behandlung bestimmt.											
Fehlende Daten wurden mittels modified Baseline-Observation Carried Forward (mBOCF) imputiert.											
Δ entspricht der mittleren Veränderung gegenüber Baseline; Differenz Δ entspricht dem Behandlungsarm-Unterschied.											

In der Nail Ps Population war der mittlere (SD) NAPPA-CLIN Score zu Baseline in allen drei Behandlungsarmen vergleichbar (IXE-Arm: 10,17 [5,94], FAE-Arm: 13,89 [9,37], MTX-Arm: 9,50 [7,44]).

Von Baseline bis Woche 24 zeigte sich in allen drei Behandlungsarmen eine Abnahme des mittleren NAPPA-CLIN Scores für psoriatische Nagelbeteiligung gegenüber Baseline:

Ixekizumab vs. Fumarsäureester

Im IXE-Arm war die mittlere Veränderung des NAPPA-CLIN Scores statistisch signifikant größer als im FAE-Arm (Differenz $\Delta = -6,43$; 95% KI [-8,80; -4,07]; $p < 0,001$). Die Schätzung des Hedges' g ergab -1,39 (95% KI [-1,95; -0,84]). Da die Spanne des 95% KI den Bereich zwischen -0,2 bis 0,2 nicht überdeckt, liegt ein relevanter Unterschied zugunsten von Ixekizumab vor [8].

Ixekizumab vs. Methotrexat

Im Vergleich zu Methotrexat war die mittlere (SE) Veränderung des NAPPA-CLIN Scores gegenüber Baseline im IXE-Arm ebenfalls statistisch signifikant größer (Differenz $\Delta = -3,17$; 95% KI [-5,60; -0,74]; $p = 0,011$). Da die Spanne des 95% KI des Hedges' g den Bereich zwischen -0,2 bis 0,2 teilweise überdeckt, kann nicht ausgeschlossen werden, dass der Unterschied zwischen Ixekizumab und Methotrexat irrelevant ist [8].

Zusammenfassend zeigte sich für mittlere Veränderung des NAPPA-CLIN Scores gegenüber Baseline ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Ixekizumab im Vergleich zu Fumarsäureestern und Methotrexat; allerdings kann nur der Unterschied in Bezug auf Fumarsäureester als relevant bezeichnet werden.

Sensitivitätsanalyse

Tabelle 4-47 zeigt die Resultate einer Sensitivitätsanalyse mittels MMRM für die Veränderung des NAPPA-CLIN Scores von Baseline bis Woche 24. Dieses Modell benötigt keine Imputation, fehlenden Beobachtungen wird durch Schätzung der Kovarianzstruktur Rechnung getragen. Diese Analyse dient dazu, den der Therapie per Modell eindeutig zuschreibbaren, Behandlungseffekt (*de jure* Effektivität) zu bestimmen. Dies erlaubt insbesondere die Berücksichtigung von Patienten, welche die Studie abbrechen mussten (z.B. aufgrund von UE).

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-47: Ergebnisse für die Veränderung der psoriatischen Nagelbeteiligung anhand des NAPPA-CLIN Scores von Baseline bis Woche 24 aus RCT RHBZ mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Nail Ps Population^a) – Sensitivitätsanalyse (MMRM)

Studie Zielgröße Endpunkt	IXE (N = 35)			FAE (N = 29)			MTX (N = 27)			IXE vs. FAE	IXE vs. MTX
	Baseline	Wo 24	Δ	Baseline	Wo 24	Δ	Baseline	Wo 24	Δ	Differenz Δ	Differenz Δ
	N' MW (SD)	N' MW (SD)	LS Mean (SE) ^b	N' MW (SD)	N' MW (SD)	LS Mean (SE) ^b	N' MW (SD)	N' MW (SD)	LS Mean (SE) ^b	[95% KI] p-Wert ^b Hedges' g [95% KI]	[95% KI] p-Wert ^b Hedges' g [95% KI]
RHBZ											
Morbidität: Veränderung des NAPPA-CLIN Scores für psoriatische Nagelbeteiligung von Baseline bis Woche 24											
Psoriatische Nagel- beteiligung (NAPPA- CLIN Score)	35 10,17 (5,94)	30 3,60 (4,67)	-7,27 (0,92)	27 13,89 (9,37)	11 15,45 (9,93)	-0,12 (1,42)	24 9,50 (7,44)	22 6,09 (8,05)	-3,16 (1,08)	-7,16 [-10,53; -3,78] <0,001 -1,42 [-2,16; -0,67]	-4,11 [-6,94; -1,28] 0,005 -0,80 [-1,37; -0,24]
FAE: Fumarsäureester; IXE: Ixekizumab; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares; MTX: Methotrexat; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten in der Nail Ps Population ^a ; N': Anzahl der Patienten in der Analyse; NAPPA-CLIN: Nail Assessment in Psoriasis and Psoriatic Arthritis – Clinical Severity; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; Wo: Woche.											
^a Nail Ps Population definiert als Patienten in der ITT Population mit psoriatischer Nagelbeteiligung bei Baseline.											
^b p-Werte wurden aus einem Modell für Messwiederholungen mit gemischten Effekten bestimmt (MMRM Analyse). Das Modell enthielt Terme für Behandlung, Baseline, Visite, sowie für die Interaktion zwischen Behandlung und Visite.											
Δ entspricht der mittleren Veränderung gegenüber Baseline; Differenz Δ entspricht dem Behandlungsarm-Unterschied.											

Die Ergebnisse der MMRM Analyse für diesen Endpunkt stützen die Ergebnisse der Kovarianzanalyse. Zusätzlich ergab die Schätzung des Hedges' g für beide ZVT ein 95% KI, dessen Spanne den Bereich zwischen -0,2 bis 0,2 nicht überdeckt; somit liegt in der MMRM Analyse ein relevanter Unterschied zugunsten von Ixekizumab auch gegenüber Methotrexat vor [8].

NAPPA-PBI Score für das Erreichen eines patientenrelevanten Therapienutzens bezogen auf die psoriatische Nagelbeteiligung in Woche 24

Die Rücklaufquoten des NAPPA-PBI Fragebogens sind für die Nail Ps Population in Tabelle 4-48 aufgeführt. Die Nail Ps Population bestand aus 35 Patienten im IXE-Arm, 29 Patienten im FAE-Arm und 27 Patienten im MTX-Arm.

Tabelle 4-48: Ergebnisse für die Rücklaufquote des NAPPA-PBI zu Baseline und in Woche 24 aus RCT RHBZ mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Nail Ps Population^a)

Studie Erhebungs- zeitpunkt	IXE		FAE		MTX	
	Anzahl der Studien- patienten (Nail Ps Population)	Patienten mit voll- ständigem NAPPA-PBI Fragebogen (%)	Anzahl der Studien- patienten (Nail Ps Population)	Patienten mit voll- ständigem NAPPA-PBI Fragebogen (%)	Anzahl der Studien- patienten (Nail Ps Population)	Patienten mit voll- ständigem NAPPA-PBI Fragebogen (%)
RHBZ						
NAPPA-PBI (Rücklaufquote)						
Baseline	35	32 (91,4)	29	28 (96,6)	27	27 (100)
Woche 24	35	26 (74,3)	29	11 (37,9)	27	20 (74,1)
FAE: Fumarsäureester; IXE: Ixekizumab; MTX: Methotrexat; NAPPA-PBI: Nail Assessment in Psoriasis and Psoriatic Arthritis – Patient Benefit Index.						
^a Nail Ps Population definiert als Patienten in der ITT Population mit psoriatischer Nagelbeteiligung entsprechend klinischer Beurteilung bei Baseline. Prozentanteile der Patienten mit vollständigem Fragenbogen beziehen sich auf die Nail Ps Population.						

Die Rücklaufquote für den NAPPA-PBI bezogen auf die Anzahl der Patienten in der Nail Ps Population lag zu Baseline in allen drei Behandlungsarmen über 90%.

Während in Woche 24 im IXE- und MTX-Arm die Rücklaufquoten jeweils über 70% betragen, wurde im FAE-Arm aufgrund einer hohen Abbrecherrate eine Rücklaufquote von 37,9% bezogen auf die Nail Ps Population berechnet. Bezogen auf die Anzahl der Patienten im FAE-Arm, die zu Woche 24 noch mit Fumarsäureestern behandelt wurden (vgl. Abbildung 4-10), lag die Rücklaufquote bei ca. 84,62%.

Fehlende Werte wurden imputiert bzw. mittels unterstützender Sensitivitäts- und Time-to-event-Analysen berücksichtigt.

In Tabelle 4-49 wird der NAPPA-PBI Score für das Erreichen eines patientenrelevanten Therapienutzens bezogen auf die psoriatische Nagelbeteiligung in Woche 24 in der Nail Ps Population dargestellt.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-49: Ergebnisse für NAPPA-PBI Score für das Erreichen eines patientenrelevanten Therapienutzens bezogen auf die psoriatische Nagelbeteiligung in Woche 24 in RCT RHBZ mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Nail Ps Population^a)

Studie Zielgröße Endpunkt	IXE (N = 35)		FAE (N = 29)		MTX (N = 27)		IXE vs. FAE	IXE vs. MTX
	Wo 24 N' MW (SD)	LS Mean (SE) ^b	Wo 24 N' MW (SD)	LS Mean (SE) ^b	Wo 24 N' MW (SD)	LS Mean (SE) ^b	Differenz [95% KI] p-Wert ^b Hedges' g [95% KI]	Differenz [95% KI] p-Wert ^b Hedges' g [95% KI]
RHBZ								
Morbidität: NAPPA-PBI Score für das Erreichen eines patientenrelevanten Therapienutzens bezogen auf die psoriatische Nagelbeteiligung in Woche 24								
NAPPA-PBI Score	14 3,02 (1,14)	3,02 (0,33)	7 1,03 (1,29)	1,03 (0,46)	7 1,32 (1,29)	1,32 (0,46)	1,99 [0,83; 3,15] 0,002 1,57 [0,58; 2,56]	1,70 [0,54; 2,86] 0,006 1,34 [0,38; 2,30]
FAE: Fumarsäureester; IXE: Ixekizumab; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares; MTX: Methotrexat; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten in der Nail Ps Population ^a ; N': Anzahl der Patienten in der Analyse; NAPPA-PBI: Nail Assessment in Psoriasis and Psoriasis Arthritis - Patient Benefit Index; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; Wo: Woche.								
^a Nail Ps Population definiert als Patienten in der ITT Population mit psoriatischer Nagelbeteiligung bei Baseline.								
^b LS Mean, SE und p-Werte wurden mittels Kovarianzanalyse adjustiert für Baseline und Behandlung bestimmt. Fehlende Daten wurden mittels Last Observation Carried Forward (LOCF) imputiert.								

In Woche 24 zeigte sich in allen drei Behandlungsarmen ein mittlerer NAPPA-PBI Score ≥ 1 , indikativ für das Erreichen eines zumindest minimalen patientenrelevanten Therapienutzens aus Sicht des Patienten.

Ixekizumab vs. Fumarsäureester

Im IXE-Arm war der mittlere (SE) NAPPA-PBI Score statistisch signifikant höher als im FAE-Arm (3,02 [0,33] vs. 1,03 [0,46]; $p = 0,002$); die Behandlungsarm-Differenz betrug 1,99 (95% KI [0,83; 3,15]). Die Schätzung des Hedges' g ergab 1,57 (95% KI [0,58; 2,56]). Da die Spanne des 95% KI den Bereich zwischen -0,2 bis 0,2 nicht überdeckt, liegt ein relevanter Unterschied zugunsten von Ixekizumab vor [8].

Ixekizumab vs. Methotrexat

In Woche 24 war der mittlere (SE) NAPPA-PBI Score im IXE-Arm statistisch signifikant höher als im MTX-Arm (3,02 [0,33] vs. 1,32 [0,46]; $p = 0,006$); die Behandlungsarm-Differenz betrug 1,70 (95% KI [0,54; 2,86]). Die Schätzung des Hedges' g ergab 1,34 (95% KI [0,38; 2,30]). Da die Spanne des 95% KI den Bereich zwischen -0,2 bis 0,2 nicht überdeckt, liegt ein relevanter Unterschied zugunsten von Ixekizumab vor [8].

Zusammenfassend zeigte sich für den mittleren NAPPA-PBI Score jeweils ein statistisch signifikanter und relevanter Unterschied zugunsten von Ixekizumab im Vergleich zu Fumarsäureestern und Methotrexat.

Sensitivitätsanalyse

Tabelle 4-50 zeigt die Resultate einer Sensitivitätsanalyse mittels MMRM für den NAPPA-PBI Score in Woche 24. Dieses Modell benötigt keine Imputation, fehlenden Beobachtungen wird durch Schätzung der Kovarianzstruktur Rechnung getragen. Diese Analyse dient dazu, den der Therapie per Modell eindeutig zuschreibbaren, Behandlungseffekt (*de jure* Effektivität) zu bestimmen. Dies erlaubt insbesondere die Berücksichtigung von Patienten, welche die Studie abbrechen mussten (z.B. aufgrund von UE).

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-50: Ergebnisse für NAPPA-PBI Score für das Erreichen eines patientenrelevanten Therapienutzens bezogen auf die psoriatische Nagelbeteiligung in Woche 24 in RCT RHBZ mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Nail Ps Population^a) – Sensitivitätsanalyse (MMRM)

Studie Zielgröße Endpunkt	IXE (N = 35)		FAE (N = 29)		MTX (N = 27)		IXE vs. FAE	IXE vs. MTX
	Wo 24 N' MW (SD)	LS Mean (SE) ^b	Wo 24 N' MW (SD)	LS Mean (SE) ^b	Wo 24 N' MW (SD)	LS Mean (SE) ^b	Differenz [95% KI] p-Wert ^b Hedges' g [95% KI]	Differenz [95% KI] p-Wert ^b Hedges' g [95% KI]
RHBZ								
Morbidität: NAPPA-PBI Score für das Erreichen eines patientenrelevanten Therapienutzens bezogen auf die psoriatische Nagelbeteiligung in Woche 24								
NAPPA-PBI Score	13 2,97 (1,17)	2,77 (0,32)	5 1,32 (1,45)	0,94 (0,57)	6 1,54 (1,27)	1,49 (0,46)	1,83 [0,49; 3,18] 0,009 1,46 [0,37; 2,56]	1,28 [0,13; 2,42] 0,031 1,06 [0,07; 2,04]
FAE: Fumarsäureester; IXE: Ixekizumab; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares; MTX: Methotrexat; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten in der Nail Ps Population ^a ; N': Anzahl der Patienten in der Analyse; NAPPA-PBI: Nail Assessment in Psoriasis and Psoriasis Arthritis - Patient Benefit Index; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; Wo: Woche.								
^a Nail Ps Population definiert als Patienten in der ITT Population mit psoriatischer Nagelbeteiligung bei Baseline.								
^b p-Werte wurden aus einem Modell für Messwiederholungen mit gemischten Effekten bestimmt (MMRM Analyse). Das Modell enthielt Terme für Behandlung, Baseline, Visite, sowie für die Interaktion zwischen Behandlung und Visite.								

Die Ergebnisse der MMRM Analyse für diesen Endpunkt sind konsistent mit den Ergebnissen der Kovarianzanalyse.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Mittels der in Abschnitt 4.2.3 beschriebenen Informationsbeschaffung wurde für das in diesem Modul dargestellte Teilanwendungsgebiet nur eine relevante RCT (RHBZ) identifiziert, die den vordefinierten Kriterien entsprach (siehe Abschnitt 4.3.1.1.4). Damit entfällt die Durchführung von Metaanalysen.

4.3.1.3.1.2.8 Patient Benefit Index (PBI) – RCT

Tabelle 4-51: Operationalisierung von patientenrelevanten Therapienutzen (Patient Benefit Index: PBI)

Studie	Operationalisierung
RHBZ	<p>Der PBI ist ein validierter, durch den Patienten selbst auszufüllender, zweiteiliger Fragebogen zum patientenrelevanten Therapienutzen und nimmt Werte von 0 (kein patientenrelevanter Therapienutzen) bis 4 (maximal möglicher patientenrelevanter Therapienutzen) an.</p> <p>Für weitere Details zum PBI, siehe Abschnitt 4.2.5.2.</p> <p>Für weitere Details zum Verzerrungspotenzial, siehe Tabelle 4-52.</p> <p>Der PBI wurde gemäß Studienprotokoll zu folgenden Messzeitpunkten bestimmt: Baseline (PNQ; Woche 0; Studientag 1), Woche 2 (PBQ; Studientag 14 ± 2 Tage), Woche 4 (PBQ; 28 ± 2 Tage), Woche 8 (PBQ; 56 ± 4 Tage), Woche 12 (PBQ; 84 ± 4 Tage), Woche 16 (PBQ; 112 ± 5 Tage), Woche 24 (PBQ; 168 ± 5 Tage) und bei vorzeitiger Beendigung der Studie [10].</p> <p>Folgende Endpunkte werden für Patienten in der ITT Population berichtet (unterstützende Endpunkte sind kursiv dargestellt in Abgrenzung zu den Endpunkten, welche für die Zusatznutzenableitung herangezogen wurden):</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>PBI Score für das Erreichen eines patientenrelevanten Therapienutzens in Woche 24 getrennt nach Domänen und Gesamtscore.</i> • Anteil der Patienten mit Erreichen eines patientenrelevanten minimalen Therapienutzens (PBI Gesamtscore ≥ 1) in Woche 24. • <i>Zeit bis zum erstmaligen Erreichen eines patientenrelevanten minimalen Therapienutzens (PBI Gesamtscore ≥ 1).</i> <p>Die statistische Analyse für die kontinuierliche Variable erfolgte mittels ANCOVA mit einem Term für die Behandlung. Fehlende Werte wurden als LOCF vervollständigt.</p> <p>RR, OR RD und p-Werte für die binäre Variable wurden mit dem exakten Test nach Fisher berechnet. Fehlende Daten wurden mittels NRI imputiert.</p> <p>Für Time-to-event-Analysen wurden Cox-Modelle mit einem Faktor für Behandlung verwendet. Aus diesem wurde die HR sowie deren 95% Konfidenzintervall bestimmt.</p> <p>Für die Ableitung des Zusatznutzens wurde die Auswertung des Anteils der Patienten mit Erreichen eines patientenrelevanten minimalen Therapienutzens (PBI Gesamtscore ≥ 1) in Woche 24 herangezogen.</p>
<p>ANCOVA: Analysis of Covariance; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to Treat; LOCF: Last Observation Carried Forward; NRI: Non-Responder Imputation; PBI: Patient Benefit Index; PBQ: Patient Benefit Questionnaire; PNQ: Patient Needs Questionnaire OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko.</p>	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-52: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt zum patientenrelevanten Therapienutzen (PBI) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
RHBZ	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene war niedrig. Die Erhebung des Endpunkts war unverblindet, da die Beurteilung mittels PBI durch die Patienten selbst erfolgte.

Das ITT-Prinzip wurde bei der Analyse adäquat umgesetzt.

Es lagen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Aspekte vor.

Die Kriterien zur Ermittlung des Endpunkts wurden a priori im CSP definiert.

Vor dem Hintergrund des offenen Studiendesigns wurden die Verzerrungspotenziale für die Endpunkte ermittelt anhand des PBI als potenziell hoch bewertet.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Die Rücklaufquoten des PBI zu Baseline und in Woche 24 werden für die ITT Population in Tabelle 4-53 dargestellt.

Tabelle 4-53: Ergebnisse für die Rücklaufquote des PBI zu Baseline und in Woche 24 in RCT RHBZ mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population)

Studie Erhebungs- zeitpunkt	IXE		FAE		MTX	
	Anzahl der Studien- patienten (ITT Population)	Patienten mit vollständigem PBI Fragebogen (%)	Anzahl der Studien- patienten (ITT Population)	Patienten mit vollständigem PBI Fragebogen (%)	Anzahl der Studien- patienten (ITT Population)	Patienten mit vollständigem PBI Fragebogen (%)
RHBZ						
PBI (Rücklaufquote)						
Baseline	54	50 (92,6)	54	52 (96,3)	54	52 (96,3)
Woche 24	54	49 (90,7)	54	23 (42,6)	54	46 (85,2)
FAE: Fumarsäureester; ITT: Intention to Treat; IXE: Ixekizumab; MTX: Methotrexat; PBI: Patient Benefit Index.						
Prozentanteile der Patienten mit vollständigem Fragenbogen beziehen sich auf die ITT Population.						

Die Rücklaufquote des PBI bezogen auf die Anzahl der Patienten in der ITT Population war zu Baseline in allen drei Behandlungsarmen vergleichbar und lag jeweils über 90%.

Während in Woche 24 im IXE- und MTX-Arm die Rücklaufquoten über bzw. knapp unter 90% betrugen, wurde im FAE-Arm eine Rücklaufquote von 42,6% bezogen auf die ITT Population berechnet. Bezogen auf die Anzahl der Patienten im FAE-Arm, die zu Woche 24 noch mit Fumarsäureestern behandelt wurden (vgl. Abbildung 4-10), lag die Rücklaufquote im FAE-Arm bei 100%.

Fehlende Werte wurden imputiert bzw. mittels unterstützender Sensitivitäts- und Time-to-event-Analysen berücksichtigt, um die Robustheit des Effekts zu untersuchen.

PBI Score für das Erreichen eines patientenrelevanten Therapienutzens in Woche 24

Der PBI Score für das Erreichen eines patientenrelevanten Therapienutzens in Woche 24 in der ITT Population ist in Tabelle 4-54 dargestellt.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-54: Ergebnisse für PBI Score für das Erreichen eines patientenrelevanten Therapienutzens in Woche 24 in RCT RHBZ mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population)

Studie Zielgröße Endpunkt	IXE (N = 54)		FAE (N = 54)		MTX (N = 54)		IXE vs. FAE	IXE vs. MTX
	Wo 24 N' MW (SD)	LS Mean (SE) ^a	Wo 24 N' MW (SD)	LS Mean (SE) ^a	Wo 24 N' MW (SD)	LS Mean (SE) ^a	Differenz [95% KI] p-Wert ^a Hedges' g [95% KI]	Differenz [95% KI] p-Wert ^a Hedges' g [95% KI]
RHBZ								
Morbidität: PBI Score für das Erreichen eines patientenrelevanten Therapienutzens in Woche 24								
PBI Score/Subscores								
1. Verminderung sozialer Beeinträchtigungen	24 3,54 (1,02)	3,54 (0,27)	18 2,19 (1,66)	2,19 (0,31)	25 2,56 (1,32)	2,56 (0,27)	1,35 [0,53; 2,18] 0,002 1,00 [0,37; 1,64]	0,98 [0,22; 1,74] 0,012 0,73 [0,16; 1,30]
2. Verminderung psychologischer Beeinträchtigungen	32 3,45 (0,96)	3,45 (0,22)	16 2,05 (1,61)	2,05 (0,31)	30 2,66 (1,29)	2,66 (0,23)	1,40 [0,64; 2,15] < 0,001 1,10 [0,47; 1,73]	0,79 [0,16; 1,42] 0,015 0,63 [0,12; 1,13]
3. Verminderung der Beeinträchtigungen während der Behandlung	35 3,44 (1,11)	3,44 (0,22)	24 2,66 (1,59)	2,66 (0,26)	33 2,92 (1,21)	2,92 (0,22)	0,78 [0,11; 1,46] 0,024 0,60 [0,08; 1,13]	0,52 [-0,10; 1,14] 0,098 0,40 [-0,07; 0,88]
4. Verminderung physischer Beeinträchtigungen	31 3,37 (0,96)	3,37 (0,22)	20 2,21 (1,61)	2,21 (0,27)	40 2,72 (1,18)	2,72 (0,19)	1,16 [0,46; 1,85] 0,001 0,94 [0,35; 1,52]	0,65 [0,07; 1,23] 0,029 0,52 [0,05; 1,00]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie Zielgröße Endpunkt	IXE (N = 54)		FAE (N = 54)		MTX (N = 54)		IXE vs. FAE	IXE vs. MTX
	Wo 24 N' MW (SD)	LS Mean (SE) ^a	Wo 24 N' MW (SD)	LS Mean (SE) ^a	Wo 24 N' MW (SD)	LS Mean (SE) ^a	Differenz [95% KI] p-Wert ^a Hedges' g [95% KI]	Differenz [95% KI] p-Wert ^a Hedges' g [95% KI]
5. Zuversicht auf Heilung	42 3,61 (0,93)	3,61 (0,18)	26 2,85 (1,47)	2,85 (0,22)	42 3,21 (1,08)	3,21 (0,18)	0,76 [0,20; 1,32] 0,008 0,66 [0,17; 1,16]	0,40 [-0,09; 0,89] 0,111 0,35 [-0,08; 0,77]
PBI Gesamtscore	31 3,42 (0,96)	3,42 (0,21)	21 2,33 (1,48)	2,33 (0,26)	30 2,66 (1,17)	2,66 (0,22)	1,09 [0,42; 1,75] 0,002 0,90 [0,33; 1,48]	0,75 [0,15; 1,36] 0,015 0,63 [0,12; 1,14]

FAE: Fumarsäureester; IXE: Ixekizumab; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares; MTX: Methotrexat; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten in der ITT Population; N': Anzahl der Patienten in der Analyse; PBI: Patient Benefit Index; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; Wo: Woche.

^a LS Mean, SE und p-Werte wurden mittels Kovarianzanalyse mit Termen für Behandlung bestimmt.
Fehlende Daten wurden mittels Last Observation Carried Forward (LOCF) imputiert.

Ixekizumab vs. Fumarsäureester

In Woche 24 waren für jede der Domänen des PBI einschließlich des PBI Gesamtscores die Mittelwerte im IXE-Arm statistisch signifikant höher als im FAE-Arm, indikativ für ein Erreichen eines höheren patientenrelevanten Therapienutzens unter Ixekizumab. Die Behandlungsarm-Differenz für den PBI Gesamtscore war Differenz $\Delta = 1,09$; 95% KI [0,42; 1,75]; $p = 0,002$.

Ixekizumab vs. Methotrexat

Im Vergleich zu Methotrexat waren über drei von fünf Domänen des PBI und den PBI Gesamtscore im IXE-Arm die Mittelwerte statistisch signifikant höher als im MTX-Arm. Eine Ausnahme stellten die Domänen Verminderung der Beeinträchtigungen während der Behandlung und Zuversicht auf Heilung dar, bei denen ein numerisch höherer Wert ohne statistische Signifikanz erreicht wurde. Der Behandlungsarm-Unterschied für den PBI Gesamtscore betrug Differenz $\Delta = 0,75$ (95% KI [0,15; 1,36]; $p = 0,015$).

Anteil der Patienten mit Erreichen eines patientenrelevanten minimalen Therapienutzens in Woche 24

Der Anteil der Patienten in der ITT Population mit Erreichen eines patientenrelevanten minimalen Therapienutzens in Woche 24 ist in Tabelle 4-55 dargestellt. Das Erreichen eines patientenrelevanten minimalen Therapienutzens in Woche 24 wurde entsprechend der Validierung des PBI bei einem PBI Gesamtscore ≥ 1 festgestellt [40].

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-55: Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit Erreichen eines patientenrelevanten minimalen Therapienutzens in Woche 24 in RCT RHBZ mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population)

Studie Zielgröße Endpunkt	IXE	FAE	MTX	IXE vs. FAE			IXE vs. MTX		
	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)	RR [95% KI]	OR [95% KI]	RD [95% KI] p-Wert ^a	RR [95% KI]	OR [95% KI]	RD [95% KI] p-Wert ^a
RHBZ									
Morbidität: Anteil der Patienten mit Erreichen eines patientenrelevanten minimalen Therapienutzens (PBI Gesamtscore ≥ 1) in Woche 24									
PBI- Ansprechen ^b	30/54 (55,56)	14/54 (25,93)	25/54 (46,30)	2,14 [1,29; 3,57]	3,57 [1,59; 8,04]	29,63 [11,96; 47,30] 0,003	1,20 [0,83; 1,74]	1,45 [0,68; 3,09]	9,26 [-9,52; 28,03] 0,442
FAE: Fumarsäureester; IXE: Ixekizumab; KI: Konfidenzintervall; MTX: Methotrexat; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; OR: Odds Ratio; PBI: Patient Benefit Index; RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko.									
^a p-Wert wurde mittels exaktem Test nach Fisher bestimmt. Fehlende Daten wurden mittels Non-Responder Imputation (NRI) imputiert.									
^b PBI-Ansprechen definiert als PBI Gesamtscore ≥ 1.									

Ixekizumab vs. Fumarsäureester

In Woche 24 war der Anteil der Patienten mit Erreichen eines patientenrelevanten minimalen Therapienutzens (PBI Gesamtscore ≥ 1) im IXE-Arm statistisch signifikant höher als im FAE-Arm (55,56% vs. 25,93%; RR = 2,14; 95% KI [1,29; 3,57]; p = 0,003).

Ixekizumab vs. Methotrexat

Im Vergleich zu Methotrexat war in Woche 24 der Anteil der Patienten mit Erreichen eines patientenrelevanten minimalen Therapienutzens im IXE-Arm numerisch größer, jedoch statistisch nicht signifikant (55,56% vs. 46,30%; RR = 1,20; 95% KI [0,83; 1,74]; p = 0,442).

Zusammenfassend zeigte sich hinsichtlich des Erreichens eines patientenrelevanten minimalen Therapienutzens in Woche 24 ein statistisch signifikanter Vorteil für Ixekizumab im Vergleich zu Fumarsäureestern, aber kein statistisch signifikanter Unterschied zu Methotrexat.

Zeit bis zum erstmaligen Erreichen eines patientenrelevanten minimalen Therapienutzens (PBI Gesamtscore ≥ 1)

Um die Robustheit der Effekte bezüglich fehlender Daten in den zuvor dargestellten Responder-Analyse zu prüfen, wurden unterstützend Kaplan-Meier-Analysen durchgeführt. Zur Schätzung der Zeit bis zum erstmaligen Erreichen eines patientenrelevanten minimalen Therapienutzens (PBI Gesamtscore ≥ 1) wurden Cox-Modelle verwendet. Aus diesen wurde die HR, sowie deren 95% KI bestimmt. Diese Time-to-Event Analysen werten Patienten, die vor dem Erreichen des Endpunktes zu Woche 24 die Therapie abbrechen, als (links-)zensiert. Dies erlaubt insbesondere die Berücksichtigung von Patienten, die zunächst ein Ansprechen hatten, dann aber die Studie abbrechen mussten (z.B. aufgrund von UE).

Die Zeit bis zum erstmaligen Erreichen eines patientenrelevanten minimalen Therapienutzens (PBI Gesamtscore ≥ 1) ist in Tabelle 4-56 dargestellt.

Tabelle 4-56: Ergebnisse für die Zeit bis zum erstmaligen Erreichen eines patientenrelevanten minimalen Therapienutzens (PBI Gesamtscore ≥ 1) in RCT RHBZ mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population)

	IXE	FAE	MTX	IXE vs. FAE	IXE vs. MTX
	Kumulative Inzidenz (%) [95% KI]	Kumulative Inzidenz (%) [95% KI]	Kumulative Inzidenz (%) [95% KI]		
Studie Zielgröße Endpunkt	Median in Tagen [95% KI]	Median in Tagen [95% KI]	Median in Tagen [95% KI]	HR [95% KI] p-Wert	HR [95% KI] p-Wert
RHBZ					
Morbidität: Zeit bis zum erstmaligen Erreichen eines patientenrelevanten minimalen Therapienutzens (PBI Gesamtscore ≥ 1)					
PBI-Ansprechen	67,4 [54,69; 79,56] 16,0 [15,00; 59,00]	82,8 [53,55; 98,26] 74,0 [17,00; 173,00]	78,5 [63,78; 90,23] 30,0 [17,00; 61,00]	1,10 [0,68; 1,81] 0,691	1,00 [0,63; 1,58] 0,993
FAE: Fumarsäureester; HR: Hazard Ratio; IXE: Ixekizumab; KI: Konfidenzintervall; MTX: Methotrexat; PBI: Patient Benefit Index.					
Kumulative Inzidenz und Median wurden mittels Kaplan-Meier Produkt-Limit Analyse geschätzt. Hazard Ratio und p-Wert wurden mittels zweier Cox-Proportional Hazards Modelle mit Behandlung als Faktor berechnet.					
Ereignis bezieht sich auf erstmaliges Erreichen eines PBI Gesamtscore ≥ 1 (PBI-Ansprechen). Zeit bis Ereignis wurde ab Randomisierung gemessen.					

Die Kaplan-Meier-Analyse ergab konsistente Ergebnisse zur Responder-Analyse, welche einen Vorteil für Ixekizumab gegenüber Fumarsäureestern zeigte: Der Effektschätzer des HR war gleichgerichtet zum Effektschätzer des RR.

Die Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zum erstmaligen Erreichen eines patientenrelevanten minimalen Therapienutzens (PBI Gesamtscore ≥ 1) in der RHBZ Studie sind in Abbildung 4-7 dargestellt.

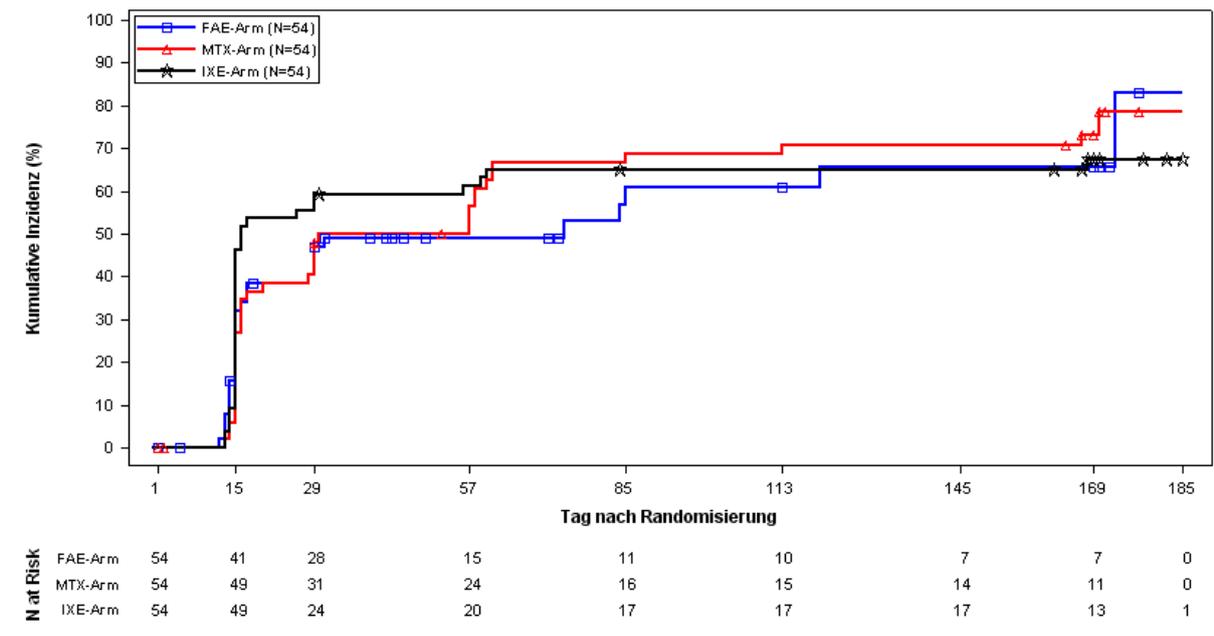


Abbildung 4-7: Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zum erstmaligen Erreichen eines patientenrelevanten minimalen Therapienutzens (PBI Gesamtscore ≥ 1) in der RHBZ Studie. Zensierte Patienten sind mit entsprechenden Symbolen auf der jeweiligen Kaplan-Meier Kurve dargestellt. Die Patientenzahlen unterhalb der Kurve beschreiben die Patienten unter Risiko zu den jeweiligen Zeitpunkten.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Mittels der in Abschnitt 4.2.3 beschriebenen Informationsbeschaffung wurde für das in diesem Modul dargestellte Teilanwendungsgebiet nur eine relevante RCT (RHBZ) identifiziert, die den vordefinierten Kriterien entspricht (siehe Abschnitt 4.3.1.1.4). Damit entfällt die Durchführung von Metaanalysen.

4.3.1.3.1.2.9 EQ-5D – RCT

Tabelle 4-57: Operationalisierung von Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Studie	Operationalisierung
RHBZ	<p>Der EQ-5D ist ein etablierter, validierter generischer Patientenfragebogen zur Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bzw. des Gesundheitszustands. Er besteht aus zwei Komponenten: den EQ-5D Utility Items und der Bewertung des Gesundheitsstatus anhand einer VAS (0-100 mm). Eine Zunahme der VAS Punktzahl entspricht einer Verbesserung des Gesundheitszustandes.</p> <p>Für weitere Details zur EQ-5D VAS, siehe Abschnitt 4.2.5.2.</p> <p>Für weitere Details zum Verzerrungspotenzial, siehe Tabelle 4-58.</p> <p>Der EQ-5D wurde gemäß Studienprotokoll zu folgenden Messzeitpunkten bestimmt: Baseline (Woche 0; Studientag 1), Woche 12 (Studientag 84 ± 4 Tage), Woche 24 (Studientag 168 ± 5 Tage) und bei vorzeitiger Beendigung der Studie [10].</p> <p>Folgender Endpunkt wird für Patienten in der ITT Population berichtet:</p> <ul style="list-style-type: none"> Veränderung des EQ-5D VAS Scores für den Gesundheitszustand von Baseline bis Woche 24 <p>Die statistische Analyse für die kontinuierliche Variable EQ-5D VAS erfolgte mittels Kovarianzanalyse (ANCOVA) mit Termen für Baseline und Behandlung. Fehlende Werte wurden als mBOCF imputiert. Eine MMRM-Analyse wurde aufgrund der limitierten Erhebungszeitpunkte nicht durchgeführt.</p> <p>Für die Ableitung des Zusatznutzens wurde die Auswertung der mittleren Veränderung des EQ-5D VAS Scores für den Gesundheitszustand in Woche 24 gegenüber Baseline herangezogen.</p>
<p>ANCOVA: Analysis of Covariance; EQ-5D: European Quality of Life – 5 Dimensions; ITT: Intention to Treat; mBOCF: modified Baseline-Observation Carried Forward; MMRM: Mixed Model for Repeated Measures; VAS: visuelle Analogskala.</p>	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-58: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt zur EQ-5D VAS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
RHBZ	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene war niedrig.

Die Erhebung des Endpunkts war jedoch unverblindet, da die Beurteilung mittels EQ-5D VAS durch die Patienten selbst erfolgte.

Das ITT-Prinzip wurde bei der Analyse adäquat umgesetzt.

Es lagen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Aspekte vor.

Die Kriterien zur Ermittlung des Endpunkts zum Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) wurden a priori im CSP definiert.

Vor dem Hintergrund des offenen Studiendesigns wurde das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt als potenziell hoch bewertet.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Die Rücklaufquoten der EQ-5D VAS zu Baseline und in Woche 24 werden für die ITT Population in Tabelle 4-59 angegeben.

Tabelle 4-59: Ergebnisse für die Rücklaufquote der EQ-5D VAS zu Baseline und in Woche 24 in RCT RHBZ mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population)

Studie Erhebungs- zeitpunkt	IXE		FAE		MTX	
	Anzahl der Studien- patienten (ITT Population)	Patienten mit vollständigem EQ-5D VAS Fragebogen (%)	Anzahl der Studien- patienten (ITT Population)	Patienten mit vollständigem EQ-5D VAS Fragebogen (%)	Anzahl der Studien- patienten (ITT Population)	Patienten mit vollständigem EQ-5D VAS Fragebogen (%)
RHBZ						
EQ-5D VAS (Rücklaufquote)						
Baseline	54	54 (100)	54	54 (100)	54	53 (98,1)
Woche 24	54	50 (92,6)	54	23 (42,6)	54	49 (90,7)
EQ-5D VAS: European Quality of Life – 5 Dimensions Visual Analogue Scale; FAE: Fumarsäureester; ITT: Intention to Treat; IXE: Ixekizumab; MTX: Methotrexat; VAS: visuelle Analogskala.						
Prozentanteile der Patienten mit vollständigem Fragenbogen beziehen sich auf die ITT Population.						

Die Rücklaufquote der EQ-5D VAS bezogen auf die Anzahl der Patienten in der ITT Population war zu Baseline in allen drei Behandlungsarmen ähnlich und nahezu 100%.

Während in Woche 24 im IXE- und MTX-Arm die Rücklaufquoten über 90% betragen, wurde im FAE-Arm eine Rücklaufquote von 42,6% bezogen auf die ITT Population berechnet. Bezogen auf die Anzahl der Patienten im FAE-Arm, die zu Woche 24 noch mit Fumarsäureestern behandelt wurden (vgl. Abbildung 4-10), lag die Rücklaufquote im FAE-Arm bei 100%.

Fehlende Werte wurden imputiert bzw. mittels unterstützender Sensitivitäts- und Time-to-event-Analysen berücksichtigt, um die Robustheit des Effekts zu untersuchen.

Veränderung des EQ-5D VAS Scores für den Gesundheitszustand von Baseline bis Woche 24

Die Veränderung des EQ-5D VAS Scores von Baseline bis Woche 24 bei Patienten in der ITT Population ist in Tabelle 4-60 dargestellt.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-60: Ergebnisse für die Veränderung des Gesundheitszustands (EQ-5D VAS) von Baseline bis Woche 24 in RCT RHBZ mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population)

Studie Zielgröße Endpunkt	IXE (N = 54)			FAE (N = 54)			MTX (N = 54)			IXE vs. FAE	IXE vs. MTX
	Baseline	Wo 24	Δ	Baseline	Wo 24	Δ	Baseline	Wo 24	Δ	Differenz Δ	Differenz Δ
	N'	N'		N'	N'		N'	N'		[95% KI]	[95% KI]
	MW	MW	LS Mean	MW	MW	LS Mean	MW	MW	LS Mean	p-Wert ^a	p-Wert ^a
	(SD)	(SD)	(SE) ^a	(SD)	(SD)	(SE) ^a	(SD)	(SD)	(SE) ^a	Hedges' g	Hedges' g
										[95% KI]	[95% KI]
RHBZ											
Morbidität: Veränderung des EQ-5D VAS Scores für den Gesundheitszustand von Baseline bis Woche 24											
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS Score)	54 64,74 (20,21)	52 82,13 (17,24)	16,91 (2,37)	54 64,69 (26,06)	48 71,63 (23,46)	6,08 (2,47)	53 64,38 (20,14)	50 79,54 (17,46)	13,91 (2,42)	10,82 [4,07; 17,58]	2,99 [-3,69; 9,68]
										0,002	0,378
										0,63 [0,23; 1,03]	0,17 [-0,21; 0,56]
EQ-5D VAS: European Quality of Life – 5 Dimensions Visual Analogue Scale; FAE: Fumarsäureester; IXE: Ixekizumab; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares; MTX: Methotrexat; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten in der ITT Population; N': Anzahl der Patienten in der Analyse; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; Wo: Woche.											
^a LS Mean, SE und p-Werte wurden mittels Kovarianzanalyse mit Termen für Baseline und Behandlung bestimmt. Fehlende Daten wurden mittels modified Baseline-Observation Carried Forward (mBOCF) imputiert. Δ entspricht der mittleren Veränderung gegenüber Baseline; Differenz Δ entspricht dem Behandlungsarm-Unterschied.											

Zu Baseline war der mittlere (SD) EQ-5D VAS Score in allen drei Behandlungsarmen vergleichbar (IXE-Arm: 64,74 [20,21], FAE-Arm: 64,69 [26,06], MTX-Arm: 64,38 [20,14]).

Von Baseline bis Woche 24 zeigte sich in allen drei Behandlungsarmen eine Zunahme des mittleren EQ-5D VAS Scores, indikativ für eine Verbesserung des Gesundheitszustands:

Ixekizumab vs. Fumarsäureester

Die mittlere Veränderung des EQ-5D VAS Scores war im IXE-Arm statistisch signifikant größer als im FAE-Arm (Differenz $\Delta = 10,82$; 95% KI [4,07; 17,58]; $p = 0,002$). Der Hedges' g betrug 0,63 (95% KI [0,23; 1,03]). Da die Spanne des 95% KI den Bereich zwischen -0,2 bis 0,2 nicht überdeckt, liegt ein relevanter Unterschied zugunsten von Ixekizumab vor [8].

Ixekizumab vs. Methotrexat

Auch im Vergleich zu Methotrexat war die mittlere Veränderung des EQ-5D VAS Scores im IXE-Arm numerisch größer als im MTX-Arm (Differenz $\Delta = 2,99$; 95% KI [-3,69; 9,68]; $p = 0,378$), ohne jedoch statistisch signifikant zu sein.

Zusammenfassend zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Ixekizumab gegenüber Fumarsäureestern hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustands, aber nicht im Vergleich zu Methotrexat.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Mittels der in Abschnitt 4.2.3 beschriebenen Informationsbeschaffung wurde für das in diesem Modul dargestellte Teilanwendungsgebiet nur eine relevante RCT (RHBZ) identifiziert, die den vordefinierten Kriterien entsprach (siehe Abschnitt 4.3.1.1.4). Damit entfällt die Durchführung von Metaanalysen.

4.3.1.3.1.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität – RCT

4.3.1.3.1.3.1 SF-36 – RCT

Tabelle 4-61: Operationalisierung von gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36)

Studie	Operationalisierung
RHBZ	<p>Der SF-36 ist ein validierter, generischer Patientenfragebogen mit acht Domänen, die in zwei übergeordnete Summenscores, der körperlichen Gesundheit (PCS) und der psychischen Gesundheit (MCS), zusammengefasst werden. Insgesamt kann jeweils eine Punktzahl zwischen 0 und 100 Punkten erreicht werden, wobei höhere Werte eine bessere Lebensqualität anzeigen.</p> <p>Für weitere Details zum SF-36 sowie den validierten Trennwerten (MID) für die Responder-Analyse, siehe Abschnitt 4.2.5.2.</p> <p>Für weitere Aspekte zum Verzerrungspotenzial, siehe Tabelle 4-62.</p> <p>In der vorliegenden RHBZ-Studie wurde die SF-36 Akutversion (Version 2) verwendet, welche sich auf den Zeitraum der vergangenen Woche bezieht.</p> <p>Der SF-36 wurde gemäß Studienprotokoll zu folgenden Messzeitpunkten bestimmt: Baseline (Woche 0; Studientag 1), Woche 12 (Studientag 84 ± 4 Tage), Woche 24 (Studientag 168 ± 5 Tage) und bei vorzeitiger Beendigung der Studie [10].</p> <p>Folgende Endpunkte werden für Patienten in der ITT Population berichtet (unterstützende Endpunkte sind kursiv dargestellt in Abgrenzung zu den Endpunkten, welche für die Zusatznutzenableitung herangezogen wurden):</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Veränderung der SF-36 Scores für gesundheitsbezogene Lebensqualität von Baseline bis Woche 24.</i> • Anteil der Patienten mit Verbesserung des SF-36 Scores im PCS ($\geq 2,5$) bzw. MCS ($\geq 3,0$) für gesundheitsbezogene Lebensqualität in Woche 24. • <i>Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung des SF-36 Scores im PCS ($\geq 2,5$) bzw. MCS ($\geq 3,0$) für gesundheitsbezogene Lebensqualität.</i> <p>Die statistische Analyse der kontinuierlichen Variablen erfolgte mittels Kovarianzanalyse (ANCOVA) mit Termen für Baseline und Behandlung. Fehlende Werte wurden mittels mBOCF imputiert.</p> <p>RR, OR, RD und p-Werte für die binäre Variable wurden mit dem exakten Test nach Fisher berechnet. Fehlende Daten wurden mittels NRI imputiert. Die zugrunde liegenden Trennwerte für eine Verbesserung (d.h. Ansprechen) waren $\geq 2,5$ Punkte für PCS und $\geq 3,0$ Punkte für MCS.</p> <p>Für Time-to-event-Analysen wurden Cox-Modelle mit einem Faktor für Behandlung verwendet. Aus diesem wurde die HR sowie deren 95% Konfidenzintervall bestimmt.</p> <p>Für die Ableitung des Zusatznutzens wurde die Auswertung des Anteils der Patienten mit einer Verbesserung des SF-36 Scores im PCS ($\geq 2,5$) bzw. MCS ($\geq 3,0$) in Woche 24 herangezogen.</p> <p>ANCOVA: Analysis of Covariance; mBOCF: modified Baseline-Observation Carried Forward; ITT: Intention to Treat; MCS: Mental Component Summary; MID: Minimal Important Difference; NRI: Non-Responder Imputation; OR: Odds Ratio; PCS: Physical Component Summary; RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko; SF-36: 36-Item Short Form Health Survey.</p>

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-62: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkte zum SF-36 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
RHBZ	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene war niedrig.

Die Erhebung des Endpunkts war unverblindet, da die Beurteilung mittels SF-36 Patientenfragebogen durch die Patienten selbst erfolgte.

Das ITT-Prinzip wurde bei der Analyse adäquat umgesetzt.

Es lagen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Aspekte vor.

Die Kriterien zur Ermittlung der Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (SF-36) wurden a priori im CSP definiert.

Vor dem Hintergrund des offenen Studiendesigns wurde das Verzerrungspotenzial für die Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität ermittelt anhand des SF-36 als potenziell hoch bewertet.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Die Rücklaufquoten des SF-36 zu Baseline und in Woche 24 werden für die ITT Population in Tabelle 4-63 aufgeführt.

Tabelle 4-63: Ergebnisse für die Rücklaufquote des SF-36 zu Baseline und in Woche 24 in RCT RHBZ mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population)

Studie Erhebungs- zeitpunkt	IXE		FAE		MTX	
	Anzahl der Studien- patienten (ITT Population)	Patienten mit vollständigem SF-36 Fragebogen (%)	Anzahl der Studien- patienten (ITT Population)	Patienten mit vollständigem SF-36 Fragebogen (%)	Anzahl der Studien- patienten (ITT Population)	Patienten mit vollständigem SF-36 Fragebogen (%)
RHBZ						
SF-36 (Rücklaufquote)						
Baseline	54	53 (98,1)	54	54 (100)	54	53 (98,1)
Woche 24	54	49 (90,7)	54	23 (42,6)	54	48 (88,9)
FAE: Fumarsäureester; ITT: Intention to Treat; IXE: Ixekizumab; MTX: Methotrexat; SF-36: 36-Item Short Form Health Survey.						
Prozentanteile der Patienten mit vollständigem Fragenbogen beziehen sich auf die ITT Population.						

Die Rücklaufquote des SF-36 bezogen auf die Anzahl der Patienten in der ITT Population lag zu Baseline in allen drei Behandlungsarmen nahe bei 100%.

Während in Woche 24 im IXE- und MTX-Arm die Rücklaufquoten ca. 90% betragen, wurde im FAE-Arm eine Rücklaufquote von 42,6% bezogen auf die ITT Population berechnet. Bezogen auf die Anzahl der Patienten im FAE-Arm, die zu Woche 24 noch mit Fumarsäureestern behandelt wurden (vgl. Abbildung 4-10), lag die Rücklaufquote bei 100%.

Fehlende Werte wurden imputiert bzw. mittels unterstützender Sensitivitäts- und Time-to-event-Analysen berücksichtigt, um die Robustheit des Effekts zu untersuchen.

Veränderung der SF-36 Scores für gesundheitsbezogene Lebensqualität von Baseline bis Woche 24

Die Veränderung der SF-36 Scores für gesundheitsbezogene Lebensqualität von Baseline bis Woche 24 bei Patienten der ITT Population ist in Tabelle 4-64 dargestellt.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-64: Ergebnisse für die Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (SF-36) von Baseline bis Woche 24 in RCT RHBZ mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population)

Studie Zielgröße Endpunkt	IXE (N = 54)			FAE (N = 54)			MTX (N = 54)			IXE vs. FAE	IXE vs. MTX
	Baseline	Wo 24	Δ	Baseline	Wo 24	Δ	Baseline	Wo 24	Δ	Differenz Δ	Differenz Δ
	N' MW (SD)	N' MW (SD)	LS Mean (SE) ^a	N' MW (SD)	N' MW (SD)	LS Mean (SE) ^a	N' MW (SD)	N' MW (SD)	LS Mean (SE) ^a	[95% KI] p-Wert ^a Hedges' g [95% KI]	[95% KI] p-Wert ^a Hedges' g [95% KI]
RHBZ											
Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Veränderung der SF-36 Scores für gesundheitsbezogene Lebensqualität von Baseline bis Woche 24											
SF-36 Domänen / Komponenten											
1. Allgemeine Gesundheits- wahrnehmung	53 58,15 (18,02)	50 71,62 (21,92)	12,48 (2,29)	54 60,94 (22,15)	48 63,85 (20,46)	2,90 (2,35)	53 54,49 (19,92)	49 66,06 (18,80)	10,09 (2,34)	9,58 [3,09; 16,07] 0,004 0,58 [0,18; 0,99]	2,39 [-4,09; 8,87] 0,467 0,15 [-0,25; 0,54]
2. Emotionale Rollenfunktion	54 73,30 (24,52)	52 91,19 (17,34)	16,26 (2,53)	54 78,24 (29,29)	48 84,03 (25,25)	6,47 (2,65)	53 72,33 (24,56)	49 89,80 (17,37)	15,69 (2,61)	9,80 [2,53; 17,06] 0,009 0,53 [0,13; 0,93]	0,57 [-6,60; 7,75] 0,874 0,03 [-0,36; 0,42]
3. Körperliche Funktions- fähigkeit	54 78,06 (20,80)	52 89,23 (17,75)	9,25 (2,10)	54 82,41 (22,79)	48 84,17 (22,06)	1,50 (2,19)	53 80,28 (22,84)	49 90,71 (18,93)	10,45 (2,16)	7,75 [1,75; 13,74] 0,012 0,51 [0,11; 0,90]	-1,21 [-7,15; 4,74] 0,689 -0,08 [-0,47; 0,31]
4. Körperliche Rollenfunktion	54 73,03 (21,98)	52 84,74 (22,97)	10,20 (2,91)	54 76,74 (28,95)	48 79,17 (26,08)	2,30 (3,04)	53 74,17 (24,39)	49 81,89 (24,01)	7,71 (3,00)	7,90 [-0,43; 16,23] 0,063 0,37 [-0,02; 0,77]	2,49 [-5,77; 10,75] 0,552 0,12 [-0,27; 0,51]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie Zielgröße Endpunkt	IXE (N = 54)			FAE (N = 54)			MTX (N = 54)			IXE vs. FAE	IXE vs. MTX
	Baseline N' MW (SD)	Wo 24 N' MW (SD)	Δ LS Mean (SE) ^a	Baseline N' MW (SD)	Wo 24 N' MW (SD)	Δ LS Mean (SE) ^a	Baseline N' MW (SD)	Wo 24 N' MW (SD)	Δ LS Mean (SE) ^a	Differenz Δ [95% KI] p-Wert ^a Hedges' g [95% KI]	Differenz Δ [95% KI] p-Wert ^a Hedges' g [95% KI]
5. Körperliche Schmerzen	54 60,89 (27,29)	52 82,23 (25,44)	21,13 (3,14)	54 65,02 (29,38)	48 69,60 (27,42)	6,42 (3,28)	53 58,40 (24,90)	49 81,84 (22,84)	21,51 (3,24)	14,72 [5,73; 23,70] 0,001 0,64 [0,24; 1,04]	-0,37 [-9,29; 8,54] 0,934 -0,02 [-0,40; 0,37]
6. Psychisches Wohlbefinden	54 67,59 (19,73)	52 78,17 (17,69)	9,96 (1,89)	54 70,00 (21,85)	48 75,42 (18,99)	5,91 (1,98)	53 62,36 (17,59)	49 76,94 (14,43)	11,60 (1,96)	4,06 [-1,34; 9,46] 0,140 0,29 [-0,10; 0,69]	-1,64 [-7,04; 3,76] 0,549 -0,12 [-0,51; 0,27]
7. Soziale Funktionsfähigkeit	54 71,06 (23,27)	52 90,38 (16,16)	18,64 (2,36)	54 74,31 (28,98)	48 78,65 (26,29)	4,91 (2,47)	53 65,09 (26,44)	49 89,80 (16,67)	20,31 (2,45)	13,74 [6,98; 20,49] < 0,001 0,80 [0,39; 1,20]	-1,67 [-8,39; 5,06] 0,625 -0,10 [-0,48; 0,29]
8. Vitalität	54 58,91 (18,56)	52 68,27 (19,29)	10,23 (2,11)	54 56,94 (21,64)	48 62,89 (17,70)	5,38 (2,19)	53 50,94 (21,53)	49 59,06 (18,13)	5,17 (2,18)	4,85 [-1,14; 10,84] 0,112 0,32 [-0,07; 0,71]	5,05 [-0,98; 11,09] 0,100 0,33 [-0,06; 0,72]
PCS ^b	53 47,13 (8,48)	50 52,02 (8,38)	4,45 (1,09)	54 48,37 (8,54)	48 48,85 (9,20)	0,57 (1,11)	53 47,43 (9,26)	49 51,45 (9,70)	4,01 (1,10)	3,88 [0,80; 6,96] 0,014 0,50 [0,10; 0,90]	0,43 [-2,63; 3,50] 0,779 0,06 [-0,34; 0,45]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie Zielgröße Endpunkt	IXE (N = 54)			FAE (N = 54)			MTX (N = 54)			IXE vs. FAE	IXE vs. MTX
	Baseline N' MW (SD)	Wo 24 N' MW (SD)	Δ LS Mean (SE) ^a	Baseline N' MW (SD)	Wo 24 N' MW (SD)	Δ LS Mean (SE) ^a	Baseline N' MW (SD)	Wo 24 N' MW (SD)	Δ LS Mean (SE) ^a	Differenz Δ [95% KI] p-Wert ^a Hedges' g [95% KI]	Differenz Δ [95% KI] p-Wert ^a Hedges' g [95% KI]
MCS ^c	53 44,72 (10,49)	50 52,01 (8,51)	7,13 (1,08)	54 45,94 (12,48)	48 49,22 (10,86)	3,39 (1,11)	53 41,61 (11,36)	49 50,37 (8,78)	6,99 (1,10)	3,74 [0,67; 6,80] 0,017 0,48 [0,08; 0,88]	0,14 [-2,92; 3,20] 0,928 0,02 [-0,37; 0,41]

FAE: Fumarsäureester; IXE: Ixekizumab; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares; MCS: Mental Component Summary; MTX: Methotrexat; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten in der ITT Population; N': Anzahl der Patienten in der Analyse; PCS: Physical Component Summary; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SF-36: 36-Item Short Form Health Survey; Wo: Woche.

^a LS Mean, SE und p-Werte wurden mittels Kovarianzanalyse mit Termen für Baseline und Behandlung bestimmt.
Fehlende Daten wurden mittels modified Baseline-Observation Carried Forward (mBOCF) imputiert.

^b PCS: Summenscore körperliche Gesundheit, bestehend aus Domänen 1, 3, 4, 5.

^c MCS: Summenscore psychische Gesundheit, bestehend aus Domänen 2, 6, 7, 8.

Δ entspricht der mittleren Veränderung gegenüber Baseline; Differenz Δ entspricht dem Behandlungsarm-Unterschied.

Zu Baseline betrug der mittlere (SD) PCS Score 47,13 (8,48) im IXE-Arm, 48,37 (8,54) im FAE-Arm und 47,43 (9,26) im MTX-Arm und war damit zwischen den Behandlungsarmen vergleichbar. Auch der mittlere (SD) MCS Score war zwischen dem IXE-Arm, FAE-Arm und MTX-Arm vergleichbar (44,72 [10,49] vs. 45,94 [12,48] vs. 41,61 [11,36]).

Ixekizumab vs. Fumarsäureester

Von Baseline bis Woche 24 war der Anstieg des mittleren Scores für fünf der acht Domänen des SF-36 unter Ixekizumab statistisch signifikant höher als unter Fumarsäureester, indikativ für eine größere Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität unter Ixekizumab. Eine Ausnahme stellten hier die drei Domänen körperliche Rollenfunktion, psychisches Wohlbefinden und Vitalität dar, bei denen ein numerisch höherer Wert ohne statistische Signifikanz erreicht wurde. Dies spiegelte sich auch in den statistisch signifikanten Behandlungsarm-Differenzen in den PCS und MCS Summenscores zugunsten von Ixekizumab wider: Für den PCS betrug die Differenz $\Delta = 3,88$; 95% KI [0,80; 6,96]; $p = 0,014$ und für den MCS betrug die Differenz $\Delta = 3,74$; 95% KI [0,67; 6,80]; $p = 0,017$.

Ixekizumab vs. Methotrexat

Von Baseline bis Woche 24 zeigten sich numerisch größere Verbesserungen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität in vier von acht Domänen unter Ixekizumab, sowie in den PCS und MCS Summenscores, es zeigten sich jedoch keine signifikanten Behandlungsarm-Unterschiede im Vergleich zu Methotrexat.

Anteil der Patienten mit Verbesserung des SF-36 Scores im PCS ($\geq 2,5$) bzw. MCS ($\geq 3,0$) für gesundheitsbezogene Lebensqualität in Woche 24

Der Anteil der Patienten in der ITT Population mit Verbesserung der SF-36 Summenscores PCS und MCS für die gesundheitsbezogene Lebensqualität in Woche 24 ist in Tabelle 4-65 dargestellt. Die zugrunde liegenden Trennwerte für eine klinisch relevante Verbesserung (MID) waren $\geq 2,5$ Punkte für den PCS und $\geq 3,0$ Punkte für den MCS [44].

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-65: Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit einer Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (SF-36) in Woche 24 aus RCT RHBZ mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population)

Studie Zielgröße Endpunkt	IXE	FAE	MTX	IXE vs. FAE			IXE vs. MTX		
	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)	RR [95% KI]	OR [95% KI]	RD [95% KI] p-Wert ^a	RR [95% KI]	OR [95% KI]	RD [95% KI] p-Wert ^a
RHBZ									
Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Anteil der Patienten mit Verbesserung des SF-36 Scores im PCS (≥ 2,5) bzw. MCS (≥ 3,0) für gesundheitsbezogene Lebensqualität in Woche 24									
PCS ^b	28/54 (51,85)	8/54 (14,81)	27/54 (50,00)	3,50 [1,76; 6,97]	6,19 [2,46; 15,56]	37,04 [20,69; 53,39] < 0,001	1,04 [0,72; 1,50]	1,08 [0,51; 2,29]	1,85 [-17,0; 20,71] 1,000
MCS ^c	30/54 (55,56)	11/54 (20,37)	32/54 (59,26)	2,73 [1,53; 4,87]	4,89 [2,08; 11,46]	35,19 [18,13; 52,25] < 0,001	0,94 [0,68; 1,30]	0,86 [0,40; 1,84]	-3,70 [-22,3; 14,93] 0,846
FAE: Fumarsäureester; IXE: Ixekizumab; KI: Konfidenzintervall; MCS: Mental Component Summary; MID: Minimal Important Difference; MTX: Methotrexat; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; OR: Odds Ratio; PCS: Physical Component Summary; RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko; SF-36: 36-Item Short Form Health Survey.									
^a p-Wert wurde mittels exaktem Test nach Fisher bestimmt. Fehlende Daten wurden mittels Non-Responder Imputation (NRI) imputiert.									
^b PCS: Summenscore körperliche Gesundheit, bestehend aus Domänen 1, 3, 4, 5. PCS: MID: ≥ 2,5;									
^c MCS: Summenscore psychische Gesundheit, bestehend aus Domänen 2, 6, 7, 8. MCS: MID: ≥ 3,0.									

Ixekizumab vs. Fumarsäureester

Im IXE-Arm zeigte ein statistisch signifikant größerer Anteil der Patienten eine Verbesserung in den PCS ($\geq 2,5$) und MCS ($\geq 3,0$) Scores als im FAE-Arm (PCS: 51,85% vs. 14,81%; RR = 3,50; 95% KI [1,76; 6,97]; $p < 0,001$; MCS: 55,56% vs. 20,37%; RR = 2,73; 95% KI [1,53; 4,87]; $p < 0,001$).

Ixekizumab vs. Methotrexat

Die Behandlungsarm-Unterschiede von Ixekizumab vs. Methotrexat hinsichtlich des Anteils der Patienten mit einer Verbesserung in den PCS ($\geq 2,5$) und MCS ($\geq 3,0$) Scores gegenüber Baseline waren statistisch nicht signifikant (PCS: 51,85% vs. 50,00%, RR = 1,04, 95% KI [0,72; 1,50]; $p = 1,000$; MCS: 55,56% vs. 59,26%, RR = 0,94, 95% KI [0,68; 1,30]; $p = 0,846$).

Zusammenfassend trat ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Ixekizumab hinsichtlich des Anteils der Patienten mit einer Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität in den beiden SF-36 Summenscores PCS und MCS im Vergleich zu Fumarsäureestern auf, aber nicht im Vergleich zu Methotrexat.

Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung des SF-36 Scores im PCS ($\geq 2,5$) bzw. MCS ($\geq 3,0$) für gesundheitsbezogene Lebensqualität

Um die Robustheit der Effekte bezüglich fehlender Daten in den zuvor dargestellten Responder-Analyse zu prüfen, wurden unterstützend Kaplan-Meier-Analysen durchgeführt. Zur Schätzung der Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung des SF-36 Scores im PCS ($\geq 2,5$) bzw. MCS ($\geq 3,0$) für gesundheitsbezogene Lebensqualität wurden Cox-Modelle verwendet. Aus diesen wurde die HR, sowie deren 95% KI bestimmt. Diese Time-to-Event Analysen werten Patienten, die vor dem Erreichen des Endpunktes zu Woche 24 die Therapie abbrechen, als (links-)zensiert. Dies erlaubt insbesondere die Berücksichtigung von Patienten, die zunächst ein Ansprechen hatten, dann aber die Studie abbrechen mussten (z.B. aufgrund von UE).

Die Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung des SF-36 Scores im PCS ($\geq 2,5$) bzw. MCS ($\geq 3,0$) für gesundheitsbezogene Lebensqualität ist in Tabelle 4-66 dargestellt.

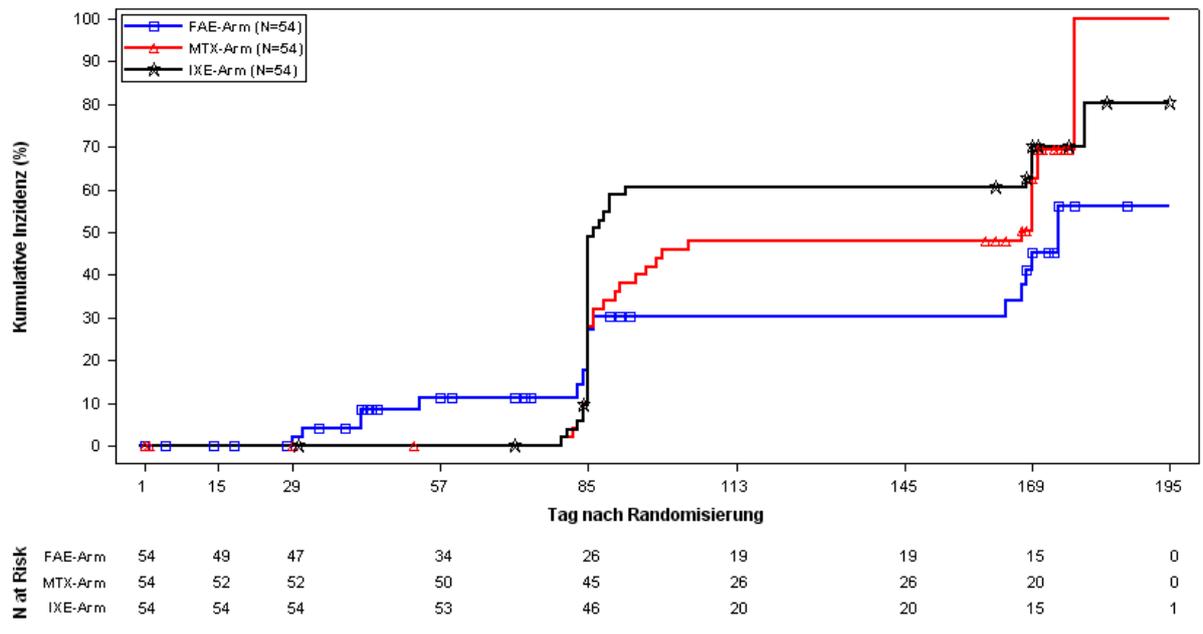
Tabelle 4-66: Ergebnisse für die Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung des SF-36 Scores im PCS ($\geq 2,5$) bzw. MCS ($\geq 3,0$) in RCT RHBZ mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population)

Studie Zielgröße Endpunkt	IXE	FAE	MTX	IXE vs. FAE	IXE vs. MTX
	Kumulative Inzidenz (%) [95% KI]	Kumulative Inzidenz (%) [95% KI]	Kumulative Inzidenz (%) [95% KI]		
	Median in Tagen [95% KI]	Median in Tagen [95% KI]	Median in Tagen [95% KI]	HR [95% KI] p-Wert	HR [95% KI] p-Wert
RHBZ					
Morbidität: Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung des SF-36 Scores im PCS ($\geq 2,5$) bzw. MCS ($\geq 3,0$)					
Verbesserung des SF-36 Scores im PCS ^a ($\geq 2,5$)	80,1 [60,13; 94,17] 86,0 [85,00; 169,00]	56,2 [34,72; 79,75] 174,0 [164,00; -,-]	100,0 [-,-; -,-] 167,0 [90,00; 170,00]	1,55 [0,86; 2,80] 0,149	1,18 [0,73; 1,90] 0,504
Verbesserung des SF-36 Scores im MCS ^b ($\geq 3,0$)	78,2 [57,13; 93,55] 89,0 [85,00; 169,00]	100,0 [-,-; -,-] 169 [113,00; 177,00]	78,2 [65,08; 89,01] 87,0 [85,00; 94,00]	1,23 [0,71; 2,12] 0,461	0,80 [0,50; 1,27] 0,350
FAE: Fumarsäureester; HR: Hazard Ratio; IXE: Ixekizumab; KI: Konfidenzintervall; MCS: Mental Component Summary; MTX: Methotrexat; PCS: Physical Component Summary; SF-36: 36-Item Short Form Health Survey.					
Kumulative Inzidenz und Median wurden mittels Kaplan-Meier Produkt-Limit Analyse geschätzt. Hazard Ratio und p-Wert wurden mittels zweier Cox-Proportional Hazards Modelle mit Behandlung als Faktor berechnet. Zeit bis Ereignis wurde ab Randomisierung gemessen.					
^a PCS: Summenscore körperliche Gesundheit, bestehend aus Domänen 1, 3, 4, 5. PCS: MID: $\geq 2,5$;					
^b MCS: Summenscore psychische Gesundheit, bestehend aus Domänen 2, 6, 7, 8. MCS: MID: $\geq 3,0$.					

Die Kaplan-Meier-Analyse ergab konsistente Ergebnisse zur Responder-Analyse, welche einen Vorteil für Ixekizumab gegenüber Fumarsäureestern zeigte: Der Effektschätzer des HR war gleichgerichtet zum Effektschätzer des RR.

Die Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung des SF-36 Scores im PCS ($\geq 2,5$) bzw. MCS ($\geq 3,0$) in der RHBZ Studie sind in Abbildung 4-8 dargestellt.

PCS $\geq 2,5$



MCS ≥ 3

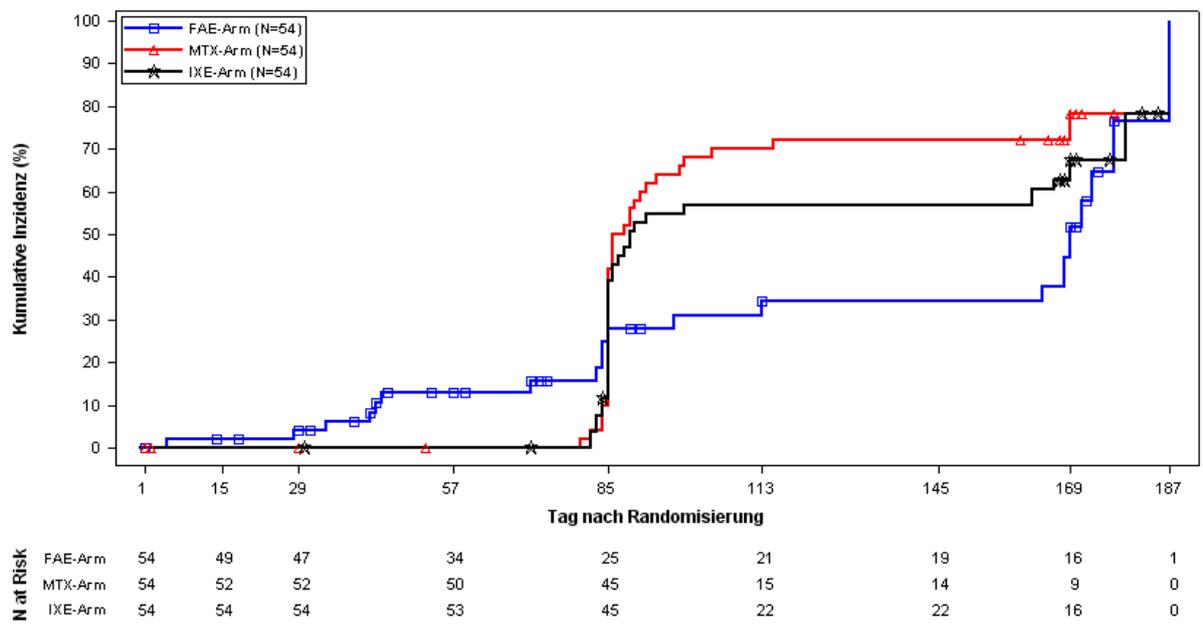


Abbildung 4-8: Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung des SF-36 Scores im PCS ($\geq 2,5$) bzw. MCS ($\geq 3,0$) in der RHBZ Studie
 Zensierte Patienten sind mit entsprechenden Symbolen auf der jeweiligen Kaplan-Meier Kurve dargestellt. Die Patientenzahlen unterhalb der Kurve beschreiben die Patienten unter Risiko zu den jeweiligen Zeitpunkten.

Bei der Interpretation der Kaplan-Meier-Analyse ist zu berücksichtigen, dass der SF-36 nur zu zwei Zeitpunkten nach Baseline (Woche 12 und 24) erhoben wurde. Darüber hinaus wurde der SF-36 auch bei vorzeitigem Behandlungsende erhoben.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Mittels der in Abschnitt 4.2.3 beschriebenen Informationsbeschaffung wurde für das in diesem Modul dargestellte Teilanwendungsgebiet nur eine relevante RCT (RHBZ) identifiziert, die den vordefinierten Kriterien entsprach (siehe Abschnitt 4.3.1.1.4). Damit entfällt die Durchführung von Metaanalysen.

4.3.1.3.1.3.2 Dermatology Life Quality Index (DLQI) – RCT

Tabelle 4-67: Operationalisierung von krankheitsspezifische gesundheitsbezogene Lebensqualität (DLQI)

Studie	Operationalisierung
RHBZ	<p>Der DLQI ist ein krankheitsspezifischer, validierter Patientenfragebogen mit sechs Domänen und nimmt Werte zwischen 0 (keine Beeinträchtigung) und 30 (sehr starke Beeinträchtigung) an.</p> <p>Für weitere Details zum DLQI, siehe Abschnitt 4.2.5.2.</p> <p>Für weitere Details zum Verzerrungspotenzial, siehe Tabelle 4-68.</p> <p>Der DLQI wurde gemäß Studienprotokoll zu folgenden Messzeitpunkten bestimmt: Screening (Studientag -30 bis -4), Baseline (Woche 0; Studientag 1), Woche 4 (Studientag 28 ± 2 Tage), Woche 8 (Studientag 56 ± 4 Tage), Woche 12 (Studientag 84 ± 4 Tage), Woche 16 (Studientag 112 ± 5 Tage), Woche 24 (Studientag 168 ± 5 Tage) und bei vorzeitiger Beendigung der Studie [10].</p> <p>Folgende Endpunkte werden für Patienten in der ITT Population berichtet (unterstützende Endpunkte sind kursiv dargestellt in Abgrenzung zu den Endpunkten, welche für die Zusatznutzenableitung herangezogen wurden):</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Veränderung des DLQI Scores von Baseline bis Woche 24 für krankheitsspezifische gesundheitsbezogene Lebensqualität getrennt nach den Domänen des DLQI.</i> • Anteil der Patienten mit Erreichen nicht oder kaum beeinträchtigter krankheitsspezifischer gesundheitsbezogener Lebensqualität (DLQI 0 oder 1) in Woche 24. • <i>Zeit bis zum erstmaligen Erreichen nicht oder kaum beeinträchtigter krankheitsspezifischer gesundheitsbezogener Lebensqualität (DLQI 0 oder 1).</i> <p>Die statistische Analyse der kontinuierlichen Variable erfolgte mittels ANCOVA mit Termen für Baseline und Behandlung. Fehlende Werte wurden als mBOCF imputiert.</p> <p>RR, OR, RD und p-Werte für die binäre Variable wurden mit dem exakten Test nach Fisher berechnet. Fehlende Daten wurden mittels -NRI imputiert.</p> <p>Für Time-to-event-Analysen wurden Cox-Modelle mit einem Faktor für Behandlung verwendet. Aus diesem wurde die HR sowie deren 95% Konfidenzintervall bestimmt.</p> <p>Für die Ableitung des Zusatznutzens wurde der Anteil der Patienten mit Erreichen nicht oder kaum beeinträchtigter krankheitsspezifischer gesundheitsbezogener Lebensqualität (DLQI 0 oder 1) in Woche 24 herangezogen.</p>
<p>ANCOVA: Analysis of Covariance; DLQI: Dermatology Life Quality Index; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to Treat; mBOCF: modified Baseline-Observation Carried Forward; NRI: Non-Responder Imputation; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko.</p>	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-68: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkte zum DLQI in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
RHBZ	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene war niedrig. Die Erhebung des Endpunkts war unverblindet, da die Beurteilung mittels DLQI-Patientenfragebogen durch die Patienten selbst erfolgte.

Das ITT-Prinzip wurde bei der Analyse adäquat umgesetzt.

Es lagen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Aspekte vor.

Die Kriterien zur Ermittlung der Endpunkte zur krankheitsspezifischen gesundheitsbezogenen Lebensqualität (DLQI) wurden a priori im CSP definiert.

Vor dem Hintergrund des offenen Studiendesigns wurde das Verzerrungspotenzial als potenziell hoch bewertet.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Die Rücklaufquoten des DLQI zu Baseline und in Woche 24 werden für die ITT Population in Tabelle 4-69 dargestellt.

Tabelle 4-69: Ergebnisse für die Rücklaufquote des DLQI zu Baseline und in Woche 24 in RCT RHBZ (ITT Population)

Studie Erhebungs- zeitpunkt	IXE		FAE		MTX	
	Anzahl der Studien- patienten (ITT Population)	Patienten mit vollständigem DLQI Fragebogen (%)	Anzahl der Studien- patienten (ITT Population)	Patienten mit vollständigem DLQI Fragebogen (%)	Anzahl der Studien- patienten (ITT Population)	Patienten mit vollständigem DLQI Fragebogen (%)
RHBZ						
DLQI (Rücklaufquote)						
Baseline	54	54 (100)	54	54 (100)	54	54 (100)
Woche 24	54	50 (92,6)	54	23 (42,6)	54	48 (88,9)
DLQI: Dermatology Life Quality Index; FAE: Fumarsäureester; ITT: Intention to Treat; IXE: Ixekizumab; MTX: Methotrexat.						
Prozentanteile der Patienten mit vollständigem Fragenbogen beziehen sich auf die ITT Population.						

Die Rücklaufquote des DLQI bezogen auf die Anzahl der Patienten in der ITT Population war in allen drei Behandlungsarmen zu Baseline mit jeweils 100% identisch.

Während in Woche 24 im IXE- und MTX-Arm die Rücklaufquoten ca. 90% betragen, wurde im FAE-Arm eine Rücklaufquote von 42,6% bezogen auf die ITT Population berechnet. Bezogen auf die Anzahl der Patienten im FAE-Arm, die zu Woche 24 noch unter Fumarsäureester-Behandlung waren (vgl. Abbildung 4-10), lag die Rücklaufquote im FAE-Arm bei 100%.

Fehlende Werte wurden imputiert bzw. mittels unterstützender Sensitivitäts- und Time-to-event-Analysen berücksichtigt, um die Robustheit des Effekts zu untersuchen.

Veränderung des DLQI Scores für krankheitsspezifische gesundheitsbezogene Lebensqualität von Baseline bis Woche 24

Die Veränderung des DLQI Scores von Baseline bis Woche 24 für krankheitsspezifische gesundheitsbezogene Lebensqualität bei Patienten in der ITT Population ist in Tabelle 4-70 dargestellt.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-70: Ergebnisse für die Veränderung des DLQI Scores für krankheitsspezifische gesundheitsbezogene Lebensqualität von Baseline bis Woche 24 in RCT RHBZ mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population)

Studie Zielgröße Endpunkt	IXE (N = 54)			FAE (N = 54)			MTX (N = 54)			IXE vs. FAE	IXE vs. MTX
	Baseline	Wo 24	Δ	Baseline	Wo 24	Δ	Baseline	Wo 24	Δ	Differenz Δ	Differenz Δ
	N'	N'	LS Mean	N'	N'	LS Mean	N'	N'	LS Mean	[95% KI]	[95% KI]
	MW	MW	(SE) ^a	MW	MW	(SE) ^a	MW	MW	(SE) ^a	p-Wert ^a	p-Wert ^a
	(SD)	(SD)		(SD)	(SD)		(SD)	(SD)		Hedges' g	Hedges' g
										[95% KI]	[95% KI]
RHBZ											
Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Veränderung des DLQI Scores für krankheitsspezifische gesundheitsbezogene Lebensqualität von Baseline bis Woche 24											
DLQI Score – Symptom-spezifische Domänen											
1. Symptome und Befinden	54 4,50 (1,09)	52 0,87 (1,22)	-3,65 (0,19)	54 4,67 (1,29)	49 3,33 (1,96)	-1,27 (0,20)	54 4,48 (1,13)	50 1,32 (0,98)	-3,20 (0,20)	-2,39 [-2,94; -1,83] < 0,001 -1,68 [-2,13; -1,23]	-0,46 [-1,00; 0,09] 0,104 -0,32 [-0,71; 0,07]
2. Tägliche Aktivitäten	54 3,35 (1,51)	52 0,38 (0,99)	-3,08 (0,19)	54 3,69 (1,65)	49 2,39 (1,98)	-1,19 (0,19)	54 3,43 (1,41)	50 0,76 (1,10)	-2,73 (0,19)	-1,89 [-2,42; -1,35] < 0,001 -1,39 [-1,82; -0,96]	-0,34 [-0,87; 0,19] 0,203 -0,25 [-0,64; 0,14]
3. Freizeit	54 3,19 (1,78)	52 0,58 (1,32)	-2,61 (0,18)	54 3,11 (1,81)	49 1,96 (1,95)	-1,20 (0,19)	54 3,20 (1,68)	50 0,64 (1,01)	-2,60 (0,19)	-1,41 [-1,93; -0,89] < 0,001 -1,05 [-1,47; -0,64]	-0,01 [-0,53; 0,51] 0,972 -0,01 [-0,39; 0,38]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie Zielgröße Endpunkt	IXE (N = 54)			FAE (N = 54)			MTX (N = 54)			IXE vs. FAE	IXE vs. MTX
	Baseline N' MW (SD)	Wo 24 N' MW (SD)	Δ LS Mean (SE) ^a	Baseline N' MW (SD)	Wo 24 N' MW (SD)	Δ LS Mean (SE) ^a	Baseline N' MW (SD)	Wo 24 N' MW (SD)	Δ LS Mean (SE) ^a	Differenz Δ [95% KI] p-Wert ^a Hedges' g [95% KI]	Differenz Δ [95% KI] p-Wert ^a Hedges' g [95% KI]
4. Arbeit und Schule	54 0,83 (1,02)	52 0,15 (0,50)	-0,80 (0,08)	54 1,00 (0,85)	49 0,65 (0,80)	-0,37 (0,08)	54 1,17 (0,95)	50 0,20 (0,53)	-0,85 (0,08)	-0,43 [-0,66; -0,21] < 0,001 -0,74 [-1,14; -0,34]	0,04 [-0,19; 0,27] 0,709 0,07 [-0,31; 0,46]
5. Persönliche Beziehungen	54 2,17 (1,63)	52 0,48 (1,06)	-1,98 (0,17)	54 2,72 (1,84)	49 1,76 (1,96)	-0,87 (0,18)	54 2,93 (2,03)	49 0,53 (0,98)	-2,24 (0,18)	-1,12 [-1,60; -0,63] < 0,001 -0,89 [-1,30; -0,48]	0,26 [-0,24; 0,75] 0,309 0,20 [-0,18; 0,59]
6. Behandlung	54 1,09 (1,03)	52 0,19 (0,44)	-1,03 (0,09)	54 1,20 (1,09)	49 0,84 (1,01)	-0,44 (0,09)	54 1,44 (1,00)	49 0,29 (0,50)	-1,08 (0,09)	-0,60 [-0,84; -0,35] < 0,001 -0,96 [-1,37; -0,55]	0,04 [-0,20; 0,29] 0,737 0,07 [-0,32; 0,45]
DLQI Total Score	54 15,13 (4,73)	52 2,65 (4,50)	-13,08 (0,75)	54 16,39 (6,20)	49 10,92 (8,11)	-5,37 (0,77)	54 16,65 (5,27)	49 3,67 (3,72)	-12,81 (0,77)	-7,71 [-9,83; -5,60] < 0,001 -1,42 [-1,86; -0,99]	-0,28 [-2,41; 1,85] 0,796 -0,05 [-0,44; 0,34]

DLQI: Dermatology Life Quality Index; FAE: Fumarsäureester; IXE: Ixekizumab; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares; MTX: Methotrexat; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten in der ITT Population; N': Anzahl der Patienten in der Analyse; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; Wo: Woche.

^a LS Mean, SE und p-Werte wurden mittels Kovarianzanalyse mit Termen für Baseline und Behandlung bestimmt.

Fehlende Daten wurden mittels modified Baseline-Observation Carried Forward (mBOCF) imputiert.

Δ entspricht der mittleren Veränderung gegenüber Baseline; Differenz Δ entspricht dem Behandlungsarm-Unterschied.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie Zielgröße Endpunkt	IXE (N = 54)			FAE (N = 54)			MTX (N = 54)			IXE vs. FAE	IXE vs. MTX
	Baseline	Wo 24	Δ	Baseline	Wo 24	Δ	Baseline	Wo 24	Δ	Differenz Δ	Differenz Δ
	N' MW (SD)	N' MW (SD)	LS Mean (SE) ^a	N' MW (SD)	N' MW (SD)	LS Mean (SE) ^a	N' MW (SD)	N' MW (SD)	LS Mean (SE) ^a	[95% KI] p-Wert ^a Hedges' g [95% KI]	[95% KI] p-Wert ^a Hedges' g [95% KI]
<p>DLQI: Dermatology Life Quality Index; FAE: Fumarsäureester; IXE: Ixekizumab; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares; MTX: Methotrexat; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten in der ITT Population; N': Anzahl der Patienten in der Analyse; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; Wo: Woche.</p> <p>^a LS Mean, SE und p-Werte wurden mittels Kovarianzanalyse mit Termen für Baseline und Behandlung bestimmt. Fehlende Daten wurden mittels modified Baseline Observation Carried Forward (mBOCF) imputiert. Δ entspricht der mittleren Veränderung gegenüber Baseline; Differenz Δ entspricht dem Behandlungsarm Unterschied.</p>											

Ixekizumab vs. Fumarsäureester

Zu Baseline war der mittlere (SD) DLQI Total Score im IXE- und FAE-Arm vergleichbar (15,13 [4,73] vs. 16,39 [6,20]).

Von Baseline bis Woche 24 zeigten sich im IXE-Arm für jede der sechs Domänen des DLQI und für den DLQI Total Score statistisch signifikant höhere Reduktionen der mittleren Scores als im FAE-Arm, indikativ für eine größere Verbesserung der krankheitsspezifischen gesundheitsbezogenen Lebensqualität unter Ixekizumab: Der Behandlungsarm-Unterschied (Differenz Δ) im DLQI Total Score betrug -7,71 (95% KI [-9,83; -5,60]; $p < 0,001$).

Ixekizumab vs. Methotrexat

Zu Baseline war der mittlere (SD) DLQI Total Score im IXE- und MTX-Arm vergleichbar (15,13 [4,73] vs. 16,65 [5,27]).

Von Baseline bis Woche 24 zeigten sich keine signifikanten Behandlungsarm-Unterschiede bei den sechs Domänen des DLQI und beim DLQI Total Score (Differenz $\Delta = -0,28$; 95% KI [-2,41; 1,85]; $p = 0,796$).

Anteil der Patienten mit Erreichen nicht oder kaum beeinträchtiger krankheitsspezifischer gesundheitsbezogener Lebensqualität (DLQI 0 oder 1)

Der Anteil der Patienten in der ITT Population mit Erreichen nicht oder kaum beeinträchtiger krankheitsspezifischer gesundheitsbezogener Lebensqualität (DLQI 0 oder 1) in Woche 24 ist in Tabelle 4-71 dargestellt.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-71: Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit Erreichen nicht oder kaum beeinträchtigt krankheitsspezifischer gesundheitsbezogener Lebensqualität (DLQI) in Woche 24 aus RCT RHBZ mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population)

Studie Zielgröße Endpunkt	IXE	FAE	MTX	IXE vs. FAE			IXE vs. MTX		
	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)	RR [95% KI]	OR [95% KI]	RD [95% KI] p-Wert ^a	RR [95% KI]	OR [95% KI]	RD [95% KI] p-Wert ^a
RHBZ									
Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Anteil der Patienten mit Erreichen nicht oder kaum beeinträchtigt krankheitsspezifischer gesundheitsbezogener Lebensqualität (DLQI 0 oder 1) in Woche 24									
Woche 24	34/54 (62,96)	8/54 (14,81)	20/54 (37,04)	4,25 [2,17; 8,32]	9,78 [3,85; 24,83]	48,15 [32,16; 64,14] < 0,001	1,70 [1,14; 2,54]	2,89 [1,32; 6,31]	25,93 [7,71; 44,14] 0,012
DLQI: Dermatology Life Quality Index; FAE: Fumarsäureester; IXE: Ixekizumab; KI: Konfidenzintervall; MTX: Methotrexat; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; OR: Odds Ratio; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko.									
^a p-Wert wurde mittels exaktem Test nach Fisher bestimmt. Fehlende Daten wurden mittels Non-Responder Imputation (NRI) imputiert.									

Ixekizumab vs. Fumarsäureester

Im IXE-Arm war der Anteil der Patienten mit Erreichen nicht oder kaum beeinträchtigter krankheitsspezifischer gesundheitsbezogener Lebensqualität (DLQI 0 oder 1) statistisch signifikant größer als im FAE-Arm (62,96% vs. 14,81%; RR = 4,25; 95% KI [2,17; 8,32]; $p < 0,001$).

Ixekizumab vs. Methotrexat

Auch im Vergleich zu Methotrexat war im IXE-Arm der Anteil der Patienten mit Erreichen eines DLQI 0 oder 1 statistisch signifikant größer (62,96% vs. 37,04%; RR = 1,70; 95% KI [1,14; 2,54]; $p = 0,012$).

Zusammenfassend zeigte sich für das Erreichen einer nicht oder kaum beeinträchtigten krankheitsspezifischen gesundheitsbezogenen Lebensqualität ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Ixekizumab im Vergleich zu Fumarsäureestern und im Vergleich zu Methotrexat.

Zeit bis zum erstmaligen Erreichen nicht oder kaum beeinträchtigter krankheitsspezifischer gesundheitsbezogener Lebensqualität (DLQI 0 oder 1)

Um die Robustheit der Effekte bezüglich fehlender Daten in den zuvor dargestellten Responder-Analyse zu prüfen, wurden unterstützend Kaplan-Meier-Analysen durchgeführt. Zur Schätzung der Zeit bis zum erstmaligen Erreichen nicht oder kaum beeinträchtigter krankheitsspezifischer gesundheitsbezogener Lebensqualität (DLQI 0 oder 1) wurden Cox-Modelle verwendet. Aus diesen wurde die HR sowie deren 95% KI bestimmt. Diese Time-to-Event Analysen werten Patienten, die vor dem Erreichen des Endpunktes zu Woche 24 die Therapie abbrachen, als (links-)zensiert. Dies erlaubt insbesondere die Berücksichtigung von Patienten, die zunächst ein Ansprechen hatten, dann aber die Studie abbrechen mussten (z.B. aufgrund von UE).

Die Zeit bis zum erstmaligen Erreichen nicht oder kaum beeinträchtigter krankheitsspezifischer gesundheitsbezogener Lebensqualität (DLQI) bis Woche 24 ist in Tabelle 4-72 dargestellt.

Tabelle 4-72: Ergebnisse für die Zeit bis zum erstmaligen Erreichen nicht oder kaum beeinträchtigter krankheitsspezifischer gesundheitsbezogener Lebensqualität (DLQI) in RCT RHBZ mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population)

	IXE	FAE	MTX	IXE vs. FAE	IXE vs. MTX
	Kumulative Inzidenz (%) [95% KI]	Kumulative Inzidenz (%) [95% KI]	Kumulative Inzidenz (%) [95% KI]		
Studie Zielgröße Endpunkt	Median in Tagen [95% KI]	Median in Tagen [95% KI]	Median in Tagen [95% KI]	HR [95% KI] p-Wert	HR [95% KI] p-Wert
RHBZ					
Morbidität: Zeit bis zum erstmaligen Erreichen eines DLQI 0 oder 1					
Erreichen eines DLQI 0 oder 1	84,6 [66,25; 96,01] 87,0 [60,00; 113,00]	68,1 [37,28; 93,92] 173,0 [120,00; -,-]	71,2 [45,10; 92,49] 172,0 [113,00; -,-]	2,66 [1,38; 5,11] 0,003	2,07 [1,24; 3,45] 0,005
DLQI: Dermatology Life Quality Index; FAE: Fumarsäureester; HR: Hazard Ratio; IXE: Ixekizumab; KI: Konfidenzintervall; MTX: Methotrexat.					
Kumulative Inzidenz und Median wurden mittels Kaplan-Meier Produkt-Limit Analyse geschätzt. Hazard Ratio und p-Wert wurden mittels zweier Cox-Proportional Hazards Modelle mit Behandlung als Faktor berechnet. Ereignis bezieht sich auf erstmaliges Erreichen eines DLQI 0 oder 1. Zeit bis Ereignis wurde ab Randomisierung gemessen.					

Die Time-to-event-Analyse bestätigte den statistisch signifikanten Vorteil von Ixekizumab für das Erreichen nicht oder kaum beeinträchtigter krankheitsspezifischer gesundheitsbezogener Lebensqualität gegenüber Fumarsäureestern und Methotrexat, welcher zuvor für die binäre Variable beschrieben wurde.

Zudem belegen die Analysen das frühere Ansprechen unter Ixekizumab im Vergleich zu den ZVT.

Die Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zum erstmaligen Erreichen eines DLQI 0 oder 1 in der RHBZ Studie sind in Abbildung 4-9 dargestellt.

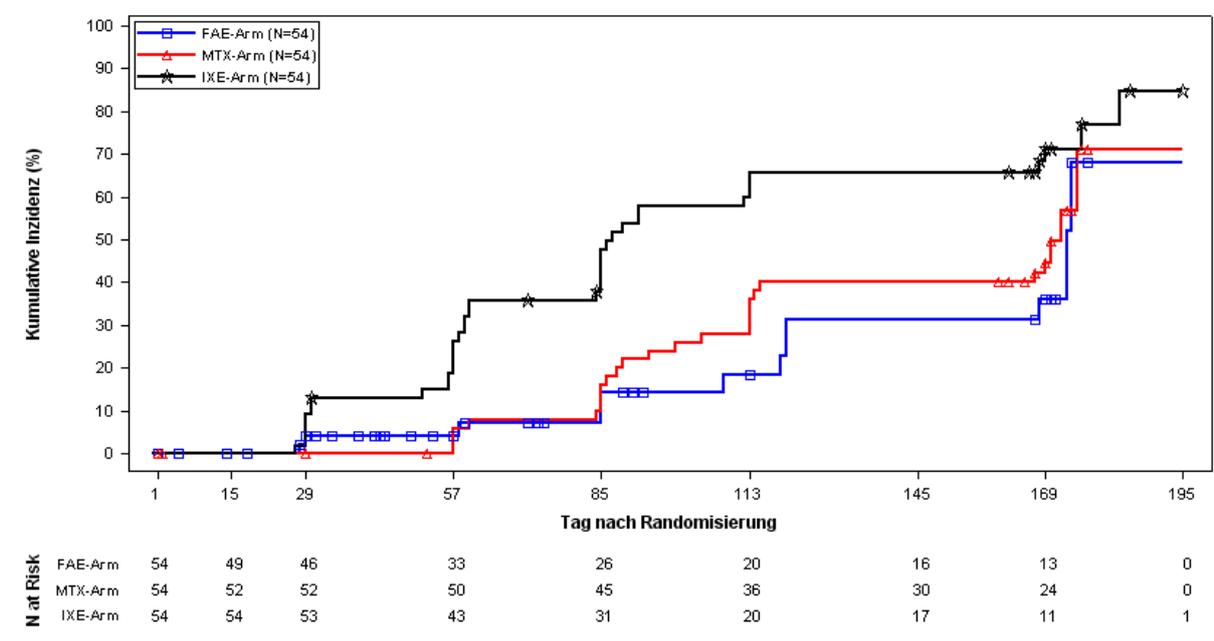


Abbildung 4-9: Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zum erstmaligen Erreichen nicht oder kaum beeinträchtigter krankheitsspezifischer gesundheitsbezogener Lebensqualität (DLQI 0 oder 1) in der RHBZ Studie

Zensierte Patienten sind mit entsprechenden Symbolen auf der jeweiligen Kaplan-Meier Kurve dargestellt. Die Patientenzahlen unterhalb der Kurve beschreiben die Patienten unter Risiko zu den jeweiligen Zeitpunkten.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Mittels der in Abschnitt 4.2.3 beschriebenen Informationsbeschaffung wurde für das in diesem Modul dargestellte Teilanwendungsgebiet nur eine relevante RCT (RHBZ) identifiziert, die den vordefinierten Kriterien entsprach (siehe Abschnitt 4.3.1.1.4). Damit entfällt die Durchführung von Metaanalysen.

4.3.1.3.1.3.3 Nail Assessment in Psoriasis and Psoriatic Arthritis (NAPPA-QoL) – RCT

Tabelle 4-73: Operationalisierung von krankheitsspezifischer gesundheitsbezogener Lebensqualität (NAPPA-QoL)

Studie	Operationalisierung
RHBZ	<p>Der Nail Assessment in Psoriasis and Psoriatic Arthritis (NAPPA)-QoL ist eine Komponente des dreiteiligen NAPPA Instruments, welche die Auswirkungen von psoriatischer Nagelbeteiligung auf die Lebensqualität erfasst und Werte zwischen 0-4 annimmt. Höhere Werte gehen dabei mit einer stärkeren Beeinträchtigung der Lebensqualität einher.</p> <p>Der NAPPA-QoL wurde gemäß Studienprotokoll zu folgenden Messzeitpunkten bestimmt: Baseline (Woche 0; Studientag 1), Woche 2 (Studientag 14 ± 2 Tage), Woche 4 (Studientag 28 ± 2 Tage), Woche 8 (Studientag 56 ± 4 Tage), Woche 12 (Studientag 84 ± 4 Tage), Woche 16 (Studientag 112 ± 5 Tage), Woche 20 (Studientag 140 ± 5 Tage), Woche 24 (168 ± 5 Tage) und bei vorzeitiger Beendigung der Studie [10].</p> <p>Für weitere Details zum NAPPA, siehe Abschnitt 4.2.5.2</p> <p>Für weitere Details zum Verzerrungspotenzial, siehe Tabelle 4-74.</p> <p>Folgender Endpunkt wird für Patienten in der Nail Ps Population berichtet:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Veränderung des NAPPA-QoL Global Scores für krankheitsspezifische gesundheitsbezogene Lebensqualität bezogen auf die psoriatische Nagelbeteiligung von Baseline bis Woche 24. <p>Die statistische Analyse der kontinuierlichen Variable erfolgte mittels ANCOVA mit Termen für Baseline und Behandlung. Fehlende Werte wurden mittels mBOCF imputiert. Als unterstützende Sensitivitätsanalyse wurde ein MMRM Modell für die Behandlung und Visite adjustiert, sowie deren Interaktion verwendet.</p> <p>Für die Ableitung des Zusatznutzens wurde die Auswertung der mittleren Veränderung des NAPPA-QoL Global Scores für die krankheitsspezifische gesundheitsbezogene Lebensqualität bezogen auf die psoriatische Nagelbeteiligung in Woche 24 gegenüber Baseline herangezogen.</p>
<p>ANCOVA: Analysis of Covariance; mBOCF: modified Baseline-Observation Carried Forward; MMRM: Mixed Model for Repeated Measures; NAPPA: Nail Assessment in Psoriasis and Psoriatic Arthritis, NAPPA-QoL: Nail Assessment in Psoriasis and Psoriatic Arthritis – Quality of Life.</p>	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-74: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt zum NAPPA-QoL in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
RHBZ	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene war niedrig. Die Erhebung des Endpunkts war unverblindet, da die Beurteilung mittels NAPPA-QoL-Patientenfragebogen durch die Patienten selbst erfolgte.

Das ITT-Prinzip wurde bei der Analyse adäquat umgesetzt.

Es lagen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Aspekte vor.

Die Kriterien zur Ermittlung des Endpunkts wurden a priori im CSP definiert.

Vor dem Hintergrund des offenen Studiendesigns wurde das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt als potenziell hoch bewertet.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Die Ergebnisse für die Rücklaufquoten des NAPPA-QoL werden für die Nail Ps Population zu Baseline und in Woche 24 in Tabelle 4-75 angegeben.

Tabelle 4-75: Ergebnisse für die Rücklaufquote des NAPPA-QoL aus RCT RHBZ mit dem zu bewertenden Arzneimittel zu Baseline und in Woche 24 (Nail Ps Population^a)

Studie Erhebungs- zeitpunkt	IXE		FAE		MTX	
	Anzahl der Studien- patienten (Nail Ps Population)	Patienten mit voll- ständigem NAPPA-QoL Fragebogen (%)	Anzahl der Studien- patienten (Nail Ps Population)	Patienten mit voll- ständigem NAPPA-QoL Fragebogen (%)	Anzahl der Studien- patienten (Nail Ps Population)	Patienten mit voll- ständigem NAPPA-QoL Fragebogen (%)
RHBZ						
NAPPA-QoL (Rücklaufquote)						
Baseline	35	31 (88,6)	29	26 (89,7)	27	25 (92,6)
Woche 24	35	27 (77,1)	29	12 (41,4)	27	24 (88,9)
FAE: Fumarsäureester; IXE: Ixekizumab; MTX: Methotrexat; NAPPA-QoL: Nail Assessment in Psoriasis and Psoriatic Arthritis – Quality of Life.						
^a Nail Ps Population definiert als Patienten in der ITT Population mit psoriatischer Nagelbeteiligung bei Baseline. Prozentanteile der Patienten mit vollständigem Fragenbogen beziehen sich auf die Nail Ps Population.						

Die Rücklaufquote des NAPPA-QoL bezogen auf die Anzahl der Patienten in der Nail Ps Population war zu Baseline mit ca. 90% in allen drei Behandlungsarmen vergleichbar.

Während in Woche 24 im IXE- und MTX-Arm die Rücklaufquoten knapp unter bzw. über 80% betragen, wurde im FAE-Arm eine Rücklaufquote von 41,4%, bezogen auf die Nail Ps Population, berechnet. Bezogen auf die Anzahl der Patienten im FAE-Arm, die zu Woche 24 noch unter Fumarsäureester-Behandlung waren (vgl. Abbildung 4-10), lag die Rücklaufquote allerdings auch im FAE-Arm bei 92,3%.

Fehlende Werte wurden imputiert bzw. mittels unterstützender Sensitivitäts- und Time-to-event-Analysen berücksichtigt, um die Robustheit des Effekts zu untersuchen.

Veränderung des NAPPA-QoL Scores von Baseline bis Woche 24 für krankheitsspezifische Lebensqualität bezogen auf die psoriatische Nagelbeteiligung

Diese Analyse wurde für alle Patienten in der ITT Population durchgeführt, die zu Baseline einen klinischen Befund an den Nägeln hatten (Nail Ps Population).

Die Nail Ps Population bestand aus 35 Patienten im IXE-Arm, 29 Patienten im FAE-Arm und 27 Patienten im MTX-Arm, also insgesamt aus 91 Patienten.

Die Veränderung des NAPPA-QoL Scores für krankheitsspezifische gesundheitsbezogene Lebensqualität, bezogen auf die psoriatische Nagelbeteiligung, von Baseline bis Woche 24 bei Patienten in der Nail Ps Population, ist in Tabelle 4-76 dargestellt.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-76: Ergebnisse für die Veränderung der krankheitsspezifischen gesundheitsbezogenen Lebensqualität, bezogen auf die psoriatische Nagelbeteiligung (NAPPA-QoL), von Baseline bis Woche 24 aus RCT RHBZ mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Nail Ps Population^a)

Studie Zielgröße Endpunkt	IXE (N = 35)			FAE (N = 29)			MTX (N = 27)			IXE vs. FAE	IXE vs. MTX
	Baseline N'	Wo 24 N'	Δ	Baseline N'	Wo 24 N'	Δ	Baseline N'	Wo 24 N'	Δ	Differenz Δ [95% KI]	Differenz Δ [95% KI]
	MW (SD)	MW (SD)	LS Mean (SE) ^b	MW (SD)	MW (SD)	LS Mean (SE) ^b	MW (SD)	MW (SD)	LS Mean (SE) ^b	p-Wert ^b Hedges' g [95% KI]	p-Wert ^b Hedges' g [95% KI]
RHBZ											
Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Veränderung des NAPPA-QoL Scores für krankheitsspezifische gesundheitsbezogene Lebensqualität bezogen auf die psoriatische Nagelbeteiligung von Baseline bis Woche 24											
NAPPA-QoL Score – Subscores											
1. Zeichen (Nagelstatus)	34 1,88 (1,18)	33 0,74 (0,88)	-1,16 (0,14)	29 2,13 (1,31)	29 1,78 (1,19)	-0,24 (0,15)	26 1,61 (1,30)	25 1,07 (1,15)	-0,63 (0,16)	-0,92 [-1,32; -0,51] < 0,001 -1,12 [-1,65; -0,59]	-0,53 [-0,95; -0,10] 0,016 -0,65 [-1,17; -0,12]
2. Stigma (Stigma und emotionaler Zustand)	34 1,37 (1,07)	33 0,52 (0,77)	-0,90 (0,13)	29 1,64 (1,34)	29 1,39 (1,22)	-0,15 (0,14)	26 1,14 (1,33)	25 0,75 (0,97)	-0,51 (0,15)	-0,75 [-1,12; -0,38] < 0,001 -1,01 [-1,53; -0,49]	-0,38 [-0,77; 0,00] 0,052 -0,52 [-1,04; 0,00]
3. Alltags- leben (Aus- wirkungen auf das tägliche Leben)	34 0,77 (0,76)	33 0,31 (0,48)	-0,50 (0,11)	29 1,03 (1,12)	29 1,00 (1,17)	0,06 (0,12)	26 0,77 (0,88)	24 0,30 (0,49)	-0,47 (0,13)	-0,56 [-0,89; -0,24] < 0,001 -0,88 [-1,39; -0,36]	-0,03 [-0,37; 0,30] 0,847 -0,05 [-0,57; 0,47]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie Zielgröße Endpunkt	IXE (N = 35)			FAE (N = 29)			MTX (N = 27)			IXE vs. FAE	IXE vs. MTX
	Baseline N'	Wo 24 N'	Δ	Baseline N'	Wo 24 N'	Δ	Baseline N'	Wo 24 N'	Δ	Differenz Δ [95% KI]	Differenz Δ [95% KI]
	MW (SD)	MW (SD)	LS Mean (SE) ^b	MW (SD)	MW (SD)	LS Mean (SE) ^b	MW (SD)	MW (SD)	LS Mean (SE) ^b	p-Wert ^b Hedges' g [95% KI]	p-Wert ^b Hedges' g [95% KI]
NAPPA-QoL Global Score	34 1,32 (0,89)	33 0,52 (0,61)	-0,84 (0,11)	29 1,58 (1,16)	29 1,37 (1,11)	-0,12 (0,12)	26 1,15 (1,06)	25 0,71 (0,84)	-0,53 (0,13)	-0,72 [-1,05; -0,40] < 0,001 -1,12 [-1,66; -0,59]	-0,31 [-0,65; 0,02] 0,066 -0,49 [-1,01; 0,03]

FAE: Fumarsäureester; IXE: Ixekizumab; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares; MTX: Methotrexat; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten in der Nail Ps Population^a; N': Anzahl der Patienten in der Analyse; NAPPA-QoL: Nail Assessment in Psoriasis and Psoriatic Arthritis – Quality of Life; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; Wo: Woche.

^a Nail Ps Population definiert als Patienten in der ITT Population mit psoriatischer Nagelbeteiligung bei Baseline.
^b LS Mean, SE und p-Werte wurden mittels Kovarianzanalyse mit Termen für Baseline und Behandlung bestimmt. Fehlende Daten wurden mittels modified Baseline-Observation Carried Forward (mBOCF) imputiert.
 Δ entspricht der mittleren Veränderung gegenüber Baseline; Differenz Δ entspricht dem Behandlungsarm-Unterschied.

Zu Baseline war der NAPPA-QoL Global Score zwischen dem IXE-, FAE- und MTX-Arm vergleichbar (1,32 [0,89] vs. 1,58 [1,16] vs. 1,15 [1,06]).

Ixekizumab vs. Fumarsäureester

Von Baseline bis Woche 24 wurden im IXE-Arm statistisch signifikant größere Reduktionen der mittleren Scores für jede der drei NAPPA-QoL Domänen im Vergleich zum FAE-Arm beobachtet, welche sich auch in einem statistisch signifikanten Behandlungsarm-Unterschied im NAPPA-QoL Global Score niederschlugen (Differenz $\Delta = -0,72$ (95% KI [-1,05; -0,40]; $p < 0,001$). Die Schätzung des zugehörigen Hedges' g ergab $g = -1,12$ (95% KI [-1,66; -0,59]). Da die Spanne des 95% KI den Bereich zwischen -0,2 bis 0,2 nicht überdeckt, liegt ein relevanter Unterschied zugunsten von Ixekizumab vor [8].

Ixekizumab vs. Methotrexat

Im Vergleich zwischen Ixekizumab und Methotrexat wurde ein statistisch signifikanter Unterschied in der mittleren Veränderung in der Domäne Zeichen (Nagelstatus) gegenüber Baseline zugunsten von Ixekizumab beobachtet, für die verbleibenden beiden Domänen und den NAPPA-QoL Global Score wurden keine statistisch signifikanten Behandlungsarm-Unterschiede beobachtet (NAPPA-QoL Global Score: Differenz $\Delta = -0,31$; 95% KI [-0,65; 0,02]; $p = 0,066$).

Zusammenfassend trat ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Ixekizumab hinsichtlich der Verbesserung der krankheitsspezifischen gesundheitsbezogenen Lebensqualität im NAPPA-QoL Global Score im Vergleich zu Fumarsäureestern auf, aber nicht im Vergleich zu Methotrexat.

Sensitivitätsanalyse

Tabelle 4-77 zeigt die Resultate einer Sensitivitätsanalyse mittels MMRM für die Veränderung des NAPPA-QoL Scores für krankheitsspezifische gesundheitsbezogene Lebensqualität. Dieses Modell benötigt keine Imputation, fehlenden Beobachtungen wird durch Schätzung der Kovarianzstruktur Rechnung getragen. Diese Analyse dient dazu, den der Therapie per Modell eindeutig zuschreibbaren Behandlungseffekt (de jure Effektivität) zu bestimmen. Dies erlaubt insbesondere die Berücksichtigung von Patienten, welche die Studie abbrechen mussten (z.B. aufgrund von UE).

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-77: Ergebnisse für die Veränderung der krankheitsspezifischen gesundheitsbezogenen Lebensqualität, bezogen auf die psoriatische Nagelbeteiligung (NAPPA-QoL), von Baseline bis Woche 24 aus RCT RHBZ mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Nail Ps Population^a) – Sensitivitätsanalyse (MMRM)

Studie Zielgröße Endpunkt	IXE (N = 35)			FAE (N = 29)			MTX (N = 27)			IXE vs. FAE	IXE vs. MTX
	Baseline N'	Wo 24 N'	Δ	Baseline N'	Wo 24 N'	Δ	Baseline N'	Wo 24 N'	Δ	Differenz Δ [95% KI]	Differenz Δ [95% KI]
	MW (SD)	MW (SD)	LS Mean (SE) ^b	MW (SD)	MW (SD)	LS Mean (SE) ^b	MW (SD)	MW (SD)	LS Mean (SE) ^b	p-Wert ^b Hedges' g [95% KI]	p-Wert ^b Hedges' g [95% KI]
RHBZ											
Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Veränderung des NAPPA-QoL Scores für krankheitsspezifische gesundheitsbezogene Lebensqualität bezogen auf die psoriatische Nagelbeteiligung von Baseline bis Woche 24											
NAPPA-QoL Score – Subscores											
1. Zeichen (Nagelstatus)	34 1,88 (1,18)	28 0,68 (0,90)	-1,28 (0,16)	29 2,13 (1,31)	13 1,51 (1,20)	-0,59 (0,22)	26 1,61 (1,30)	24 1,01 (1,12)	-0,58 (0,18)	-0,68 [-1,23; -0,13] 0,016 -0,80 [-1,47; -0,14]	-0,69 [-1,17; -0,22] 0,005 -0,80 [-1,36; -0,24]
2. Stigma (Stigma und emotionaler Zustand)	34 1,37 (1,07)	28 0,48 (0,73)	-0,96 (0,14)	29 1,64 (1,34)	13 1,16 (1,21)	-0,46 (0,19)	26 1,14 (1,33)	24 0,73 (0,98)	-0,51 (0,15)	-0,50 [-0,96; -0,04] 0,032 -0,70 [-1,36; -0,04]	-0,45 [-0,86; -0,05] 0,029 -0,61 [-1,16; -0,06]
3. Alltags- leben (Aus- wirkungen auf das tägliche Leben)	34 0,77 (0,76)	28 0,28 (0,42)	-0,54 (0,12)	29 1,03 (1,12)	13 0,97 (1,21)	0,02 (0,17)	26 0,77 (0,88)	23 0,27 (0,48)	-0,45 (0,14)	-0,56 [-0,99; -0,14] 0,010 -0,85 [-1,53; -0,18]	-0,10 [-0,47; 0,28] 0,616 -0,14 [-0,68; 0,40]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie Zielgröße Endpunkt	IXE (N = 35)			FAE (N = 29)			MTX (N = 27)			IXE vs. FAE	IXE vs. MTX
	Baseline	Wo 24	Δ	Baseline	Wo 24	Δ	Baseline	Wo 24	Δ	Differenz Δ	Differenz Δ
	N' MW (SD)	N' MW (SD)	LS Mean (SE) ^b	N' MW (SD)	N' MW (SD)	LS Mean (SE) ^b	N' MW (SD)	N' MW (SD)	LS Mean (SE) ^b	[95% KI] p-Wert ^b Hedges' g [95% KI]	[95% KI] p-Wert ^b Hedges' g [95% KI]
NAPPA-QoL Global Score	34 1,32 (0,89)	28 0,48 (0,61)	-0,91 (0,13)	29 1,58 (1,16)	13 1,20 (1,15)	-0,34 (0,18)	26 1,15 (1,06)	24 0,67 (0,83)	-0,49 (0,14)	-0,57 [-1,01; -0,14] 0,010 -0,85 [-1,52; -0,18]	-0,41 [-0,79; -0,03] 0,033 -0,60 [-1,15; -0,05]

FAE: Fumarsäureester; IXE: Ixekizumab; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares; MTX: Methotrexat; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten in der Nail Ps Population^a; N': Anzahl der Patienten in der Analyse; NAPPA-QoL: Nail Assessment in Psoriasis and Psoriatic Arthritis – Quality of Life; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; Wo: Woche.

^a Nail Ps Population definiert als Patienten in der ITT Population mit psoriatischer Nagelbeteiligung bei Baseline.

^b p-Werte wurden aus einem Modell für Messwiederholungen mit gemischten Effekten bestimmt (MMRM Analyse). Das Modell enthielt Terme für Behandlung, Baseline, Visite, sowie für die Interaktion zwischen Behandlung und Visite.

Δ entspricht der mittleren Veränderung gegenüber Baseline; Differenz Δ entspricht dem Behandlungsarm-Unterschied.

Die Ergebnisse der MMRM Analyse für diesen Endpunkt stützen die Ergebnisse der Kovarianzanalyse für den Vergleich von Ixekizumab gegenüber Fumarsäureestern. Gegenüber Methotrexat zeigte sich in der Sensitivitätsanalyse ein statistisch signifikanter Vorteil hinsichtlich des NAPPA-QoL Global Scores zugunsten von Ixekizumab.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Mittels der in Abschnitt 4.2.3 beschriebenen Informationsbeschaffung wurde für das in diesem Modul dargestellte Teilanwendungsgebiet nur eine relevante RCT (RHBZ) identifiziert, die den vordefinierten Kriterien entsprach (siehe Abschnitt 4.3.1.1.4). Damit entfällt die Durchführung von Metaanalysen.

4.3.1.3.1.4 Sicherheit – RCT

Tabelle 4-78: Operationalisierung unerwünschter Ereignisse und AESI /konsolidierter Begriffe

Studie	Operationalisierung
RHBZ	<p>UE wurden gemäß der MedDRA Version 19.1 oder höher klassifiziert.</p> <p>Details bezüglich der Definitionen der Sicherheitsparameter sowie die Zuordnung der bevorzugten Begriffe (PTs) zu den AESI/konsolidierten Begriffen, siehe Abschnitt 4.2.5.2.</p> <p>Für weitere Details zum Verzerrungspotenzial, siehe Tabelle 4-79.</p> <p>Unerwünschte Ereignisse wurden gemäß Studienprotokoll zu folgenden Messzeitpunkten bestimmt: Screening (Studientag -30 bis -4 Tage), Baseline (Woche 0; Studientag 1), Woche 2 (Studientag 14 ± 2 Tage), Woche 4 (28 ± 2 Tage), Woche 6 (42 ± 4 Tage), Woche 8 (Studientag 56 ± 4 Tage), Woche 10 (Studientag 70 ± 4 Tage), Woche 12 (Studientag 84 ± 4 Tage), Woche 16 (Studientag 112 ± 5 Tage), Woche 20 (Studientag 140 ± 5 Tage), Woche 24 (Studientag 168 ± 5 Tage), bei vorzeitiger Beendigung der Studie (ETV), letzte Behandlungsvisite (LTV) + 4 Wochen (± 4Tage), LTV + 12 Wochen (± 4Tage) und LTV + 24 Wochen (± 4Tage) [10].</p> <p>Folgende Endpunkte werden für Patienten in der Safety Population berichtet:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anteil der Patienten mit UE. • Anteil der Patienten mit SUE. • Anteil der Patienten mit Abbruch der Behandlung wegen UE. • Anteil der Patienten mit AESI/konsolidierter Begriff (Häufigkeit ≥ 4 Patienten in jeglichem Behandlungsarm) bis Woche 24. <p>Die Angaben zu den Anteilen beziehen sich durchgehend auf Patienten mit mindestens einem Ereignis.</p> <p>Die statistische Analyse zur Ermittlung des RR, OR, RD und p-Wertes erfolgte mittels des exakten Tests nach Fisher. Ergänzend wurden die Ereignisraten für UE und SUE sowie für hepatische UE, Infektionen, Cytopenien und gastrointestinale UE mittels Poisson-Regression analysiert, um für die Behandlungsarm-Unterschiede in der Expositionszeit zu korrigieren.</p> <p>Für die Ableitung des Zusatznutzens wurde die Auswertung der Anteile der Patienten mit UE, SUE, Abbruch der Behandlung wegen UE sowie der Anteil der Patienten mit AESI/konsolidierter Begriff (Häufigkeit ≥ 4 Patienten in jeglichem Behandlungsarm) bis Woche 24 herangezogen.</p>
<p>AESI: Adverse Event of Special Interest; ETV: Early Termination Visit; LTV: Last Treatment Visit; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Affairs; OR: Odds Ratio; PT: bevorzugter Begriff (Preferred Term); RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis.</p>	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-79: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkte zur Sicherheit in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
RHBZ	niedrig	nein	ja	ja	nein	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene war niedrig. Für Dosisanpassungen für Fumarsäureester und Methotrexat war es notwendig, dass die Erhebung der Sicherheitsendpunkte offen erfolgte.

Das ITT-Prinzip wurde bei der Analyse adäquat umgesetzt.

Es lagen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Die längere Expositionszeit für Patienten im IXE- und im MTX-Arm und die damit einhergehend längere Beobachtungsperiode für UE im Vergleich zum FAE-Arm (24,22 Patientenjahren im IXE-Arm vs. 14,90 Patientenjahren im FAE-Arm) stellt für Sicherheitsanalysen eine Verzerrung zugunsten der ZVT Fumarsäureester dar. Aus diesem Grund wurden die UE Raten für die unterschiedliche Expositionszeit in den Behandlungsarmen bereinigt und mit Hilfe der Poisson-Regression verglichen.

Die Kriterien für die Ermittlung der UE wurden a priori im Prüfplan definiert.

Aufgrund der nicht verblindeten Endpunkterhebung wurden die Verzerrungspotenziale für die Endpunkte zur Sicherheit daher insgesamt als hoch eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für die Endpunkte xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Die Ergebnisse für den prozentualen Anteil der Patienten mit (S)UE und UE nach AESI sind in den beiden folgenden Abschnitten separat dargestellt.

Anteil der Patienten mit unerwünschten Ereignissen bis Woche 24

Der Anteil der Patienten in der Safety Population mit (S)UE bis Woche 24 ist in Tabelle 4-80 dargestellt.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-80: Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit unerwünschtem Ereignis bis Woche 24 in RCT RHBZ mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety Population)

Studie Zielgröße Endpunkt	IXE	FAE	MTX	IXE vs. FAE			IXE vs. MTX		
	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)	RR [95% KI] ^a	OR [95% KI] ^a	RD [95% KI] ^a p-Wert ^b	RR [95% KI] ^a	OR [95% KI] ^a	RD [95% KI] ^a p-Wert ^b
RHBZ									
Sicherheit: Anteil der Patienten mit unerwünschten Ereignissen bis Woche 24									
UE	46/54 (85,20)	46/52 (88,50)	43/52 (82,70)	0,96 [0,83; 1,12]	0,75 [0,24; 2,33]	-0,03 [-0,16; 0,10] 0,776	1,03 [0,87; 1,22]	1,20 [0,43; 3,40]	0,02 [-0,11; 0,16] 0,795
SUE	1/54 (1,90)	2/52 (3,80)	1/52 (1,90)	0,48 [0,05; 5,15]	0,47 [0,04; 5,37]	-0,02 [-0,08; 0,04] 0,614	0,96 [0,06; 15,00]	0,96 [0,06; 15,80]	-0,00 [-0,05; 0,05] > 0,999
Abbruch der Behandlung wegen UE	2/54 (3,70)	20/52 (38,50)	0/52 (0,00)	0,10 [0,02; 0,39]	0,06 [0,01; 0,28]	-0,35 [-0,49; -0,21] < 0,001	n.e.	n.e.	0,04 [-0,01; 0,09] 0,495
FAE: Fumarsäureester; IXE: Ixekizumab; KI: Konfidenzintervall; MTX: Methotrexat; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; n.e.: nicht evaluierbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis.									
^a Asymptotische Konfidenzintervalle nach Wald wurden für RR, OR und RD bestimmt.									
^b p-Wert wurde mittels Fisher's Exact Test bestimmt.									

Ixekizumab vs. Fumarsäureester

Die gesamte Expositionszeit der Patienten betrug im IXE-Arm 24,22 Patientenjahre und im FAE-Arm 14,90 Patientenjahre.

Bis Woche 24 waren die Anteile der Patienten mit UE und SUE im IXE-Arm numerisch kleiner als im FAE-Arm, ohne dass die Behandlungsarm-Unterschiede statistische Signifikanz erreichten (UE: 85,20% vs. 88,50%; RR = 0,96; 95% KI [0,83; 1,12]; p = 0,776 und SUE: (1,90% vs. 3,80%; RR = 0,48; 95% KI [0,05; 5,15]; p = 0,614). Nach Korrektur für die unterschiedlichen Expositionszeiten wurde ein statistisch signifikanter Unterschied für die adjustierten Inzidenzraten der Patienten mit UE zugunsten von Ixekizumab beobachtet (Ratenquotient [Ixekizumab/Fumarsäureester]: 0,4401; 95% KI [0,3372; 0,5743]; p-Wert < 0,0001).

Der Anteil der Patienten, welche die Behandlung wegen UE abbrachen, war im IXE-Arm statistisch signifikant niedriger als im FAE-Arm (3,70% vs. 38,50%; RR = 0,10; 95% KI [0,02; 0,39]; p < 0,001).

Von den beiden Patienten im IXE-Arm, die die Behandlung wegen UE abbrachen, hatte ein Patient einen schwerwiegenden kompletten atrioventrikulären Block bei verschiedenen vorbestehenden kardialen Risikofaktoren und ein Patient brach die Studie aufgrund einer Alkohol-Intoxikation ab [11].

Die UE, die zum Abbruch der Behandlung mit Fumarsäureester führten, waren Oberbauchschmerzen und Diarrhöe bei jeweils 5 Patienten (jeweils 9,6%), Bauchbeschwerden, Lymphopenie und Übelkeit bei jeweils 2 Patienten (jeweils 3,8%), und schwerwiegende Colitis, schwerwiegendes Erysipel, Kopfschmerzen und Anstieg der Leberenzyme bei jeweils einem Patienten (jeweils 1,9%) [11].

Ixekizumab vs. Methotrexat

Die gesamte Expositionszeit der Patienten betrug im IXE-Arm 24,22 Patientenjahre und im MTX-Arm 23,47 Patientenjahre.

Der Vergleich des IXE- mit dem MTX-Arm ergab vergleichbare Anteile der Patienten mit UE, SUE und Abbruch wegen UE bis Woche 24 (UE: RR = 1,03; 95% KI [0,87; 1,22]; p = 0,795; SUE: RR = 0,96; 95% KI [0,06; 15,00]; p > 0,999; Abbruch der Behandlung wegen UE: RR = n.e.; RD = 0,04; 95% KI [-0,01; 0,09]; p = 0,495).

Auch nach Korrektur für die unterschiedlichen Expositionszeiten wurden keine statistisch signifikanter Unterschied zwischen dem IXE- und MTX-Arm gefunden.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als

Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Mittels der in Abschnitt 4.2.3 beschriebenen Informationsbeschaffung wurde für das in diesem Modul dargestellte Teilanwendungsgebiet nur eine relevante RCT (RHBZ) identifiziert, die den vordefinierten Kriterien entsprach (siehe Abschnitt 4.3.1.1.4). Damit entfällt die Durchführung von Metaanalysen.

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (AESI)/konsolidierter Begriff – RCT

Der Anteil der Patienten in der Safety Population mit AESI/konsolidiertem Begriff (Häufigkeit ≥ 4 Patienten in jeglichem Behandlungsarm) bis Woche 24 ist in Tabelle 4-81 dargestellt.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-81: Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit AESI/konsolidiertem Begriff (Häufigkeit ≥ 4 Patienten in jeglichem Behandlungsarm) bis Woche 24 in RCT RHBZ mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety Population)

Studie Zielgröße Endpunkt	IXE	FAE	MTX	IXE vs. FAE			IXE vs. MTX		
	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)	RR [95% KI] ^a	OR [95% KI] ^a	RD [95% KI] ^a p-Wert ^b	RR [95% KI] ^a	OR [95% KI] ^a	RD [95% KI] ^a p-Wert ^b
RHBZ									
Sicherheit: Anteil der Patienten mit AESI/konsolidiertem Begriff bis Woche 24									
Hepatische Ereignisse									
Jeglicher Grad	1/54 (1,85)	6/52 (11,54)	2/52 (3,85)	0,16 [0,02; 1,29]	0,14 [0,02; 1,25]	-0,10 [-0,19; -0,00] 0,058	0,48 [0,05; 5,15]	0,47 [0,04; 5,37]	-0,02 [-0,08; 0,04] 0,614
Mild	1/54 (1,85)	2/52 (3,85)	1/52 (1,92)						
Moderat	0/54 (0,00)	3/52 (5,77)	1/52 (1,92)						
Schwer	0/54 (0,00)	1/52 (1,92)	0/52 (0,00)						

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie Zielgröße Endpunkt	IXE	FAE	MTX	IXE vs. FAE			IXE vs. MTX		
	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)	RR [95% KI] ^a	OR [95% KI] ^a	RD [95% KI] ^a p-Wert ^b	RR [95% KI] ^a	OR [95% KI] ^a	RD [95% KI] ^a p-Wert ^b
Infektionen									
Jeglicher Grad	30/54 (55,56)	14/52 (26,92)	25/52 (48,08)	2,06 [1,24; 3,43]	3,39 [1,50; 7,66]	0,29 [0,11; 0,47] 0,003	1,16 [0,80; 1,67]	1,35 [0,63; 2,90]	0,07 [-0,11; 0,26] 0,560
Mild	23/54 (42,59)	7/52 (13,46)	21/52 (40,38)						
Moderat	8/54 (14,81)	9/52 (17,31)	8/52 (15,38)						
Schwer	0/54 (0,00)	1/52 (1,92)	0/52 (0,00)						
Cytopenien									
Jeglicher Grad	1/54 (1,85)	6/52 (11,54)	3/52 (5,77)	0,16 [0,02; 1,29]	0,14 [0,02; 1,25]	-0,10 [-0,19; -0,00] 0,058	0,32 [0,03; 2,99]	0,31 [0,03; 3,06]	-0,04 [-0,11; 0,03] 0,358
Mild	1/54 (1,85)	4/52 (7,69)	0/52 (0,00)						
Moderat	0/54 (0,00)	2/52 (3,85)	3/52 (5,77)						
Schwer	0/54 (0,00)	0/52 (0,00)	0/52 (0,00)						
Reaktionen an der Injektionsstelle									
Jeglicher Grad	9/54 (16,67)	0/52 (0,00)	0/52 (0,00)	n.e.	n.e.	0,17 [0,07; 0,27] 0,003	n.e.	n.e.	0,17 [0,07; 0,27] 0,003
Mild	9/54 (16,67)	0/52 (0,00)	0/52 (0,00)						
Moderat	1/54 (1,85)	0/52 (0,00)	0/52 (0,00)						
Schwer	1/54 (1,85)	0/52 (0,00)	0/52 (0,00)						

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie Zielgröße Endpunkt	IXE	FAE	MTX	IXE vs. FAE			IXE vs. MTX		
	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)	RR [95% KI] ^a	OR [95% KI] ^a	RD [95% KI] ^a p-Wert ^b	RR [95% KI] ^a	OR [95% KI] ^a	RD [95% KI] ^a p-Wert ^b
Gastrointestinale UE									
Jeglicher Grad	4/54 (7,41)	33/52 (63,46)	16/52 (30,77)	0,12 [0,04; 0,31]	0,05 [0,01; 0,15]	-0,56 [-0,71; -0,41] < 0,001	0,24 [0,09; 0,67]	0,18 [0,06; 0,58]	-0,23 [-0,38; -0,09] 0,003
Mild	4/54 (7,41)	24/52 (46,15)	9/52 (17,31)						
Moderat	0/54 (0,00)	15/52 (28,85)	8/52 (15,38)						
Schwer	0/54 (0,00)	2/52 (3,85)	1/52 (1,92)						
AESI: Adverse Event of Special Interest; FAE: Fumarsäureester; IXE: Ixekizumab; KI: Konfidenzintervall; MTX: Methotrexat; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko; UE: unerwünschtes Ereignis.									
^a Asymptotische Konfidenzintervalle nach Wald wurden für RR, OR und RD bestimmt.									
^b p-Wert wurde mittels Fisher's Exact Test bestimmt.									

Ixekizumab vs. Fumarsäureester

Von den prädefinierten AESI/konsolidierten Begriffen jeglichen Grades wurden folgende Ereignisse mit einer Häufigkeit ≥ 4 Patienten in jeglichem Behandlungsarm berichtet (IXE- vs. FAE-Arm; mit absteigender Häufigkeit im IXE-Arm): Infektionen (55,56% vs. 26,92%), Reaktionen an der Injektionsstelle (16,67% vs. 0%), gastrointestinale UE (7,41% vs. 63,46%), hepatische Ereignisse (1,85% vs. 11,54%) und Cytopenien (1,85% vs. 11,54%).

Statistisch signifikante Behandlungsarm-Unterschiede wurden erwartungsgemäß für Injektionen an der Reaktionsstelle zuungunsten von Ixekizumab im Vergleich zu Fumarsäureestern beobachtet (RD = 0,17; 95% KI [0,07; 0,27]; $p = 0,003$), da bei oralen Anwendungen wie von Fumarsäureestern diese Art des UE nicht auftritt. Im IXE-Arm wurde bei 9 von 54 Patienten (16,67%) eine milde Reaktion berichtet, und bei je einem Patienten (1,85%) eine moderate bzw. schwere Reaktion. Diese Ereignisse traten vorallem zu Beginn der Behandlung auf.

Infektionen traten bei einem statistisch signifikant größeren Anteil der Patienten im IXE- als im FAE-Arm auf (RR = 2,06; 95% KI [1,24; 3,43]; $p = 0,003$). Die Infektionen im IXE-Arm waren überwiegend milder Ausprägung; die höhere Häufigkeit kann durch die längere Exposition unter Ixekizumab im Vergleich zu Fumarsäureestern weitgehend erklärt werden: Nach Korrektur für die unterschiedlichen Expositionszeiten mittels Poisson-Regression konnte kein statistisch signifikanter Unterschied in den Infektionsraten festgestellt werden (Ratenquotient [Ixekizumab vs. Fumarsäureester]: 1,2304; 95% KI [0,7459; 2,0296]; $p = 0,4169$). Von den Infektionen war die Nasopharyngitis im IXE- und FAE-Arm am häufigsten (38,9% vs. 17,3%) [11].

Gastrointestinale UE traten bei einem statistisch signifikant kleineren Anteil der Patienten im IXE-Arm als im FAE-Arm auf (RR = 0,12; 95% KI [0,04; 0,31]; $p < 0,001$). Dieser Unterschied wurde durch die für die Expositionszeit korrigierte Poisson-Regressionsanalyse bestätigt (siehe Tabelle 4-82).

Die Häufigkeit für das Auftreten von hepatischen Ereignissen und Cytopenien zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Wurde jedoch mittels Poisson-Regression für die Unterschiede in der Expositionszeit korrigiert, ergab sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Ixekizumab (Ratenquotient [Ixekizumab vs. Fumarsäureester] für hepatische UE: 0,0615; 95% KI [0,0079; 0,4806]; $p = 0,0078$; für Cytopenien: 0,0879; 95% KI [0,0108; 0,7143]; $p = 0,0229$; siehe Tabelle 4-82).

Allergische Reaktionen/Überempfindlichkeitsreaktionen, cerebro-, kardiovaskuläre Ereignisse, Depression und nephrologische UE traten bei < 4 Patienten in jeglichem Behandlungsarm auf und werden für die Frühe Nutzenbewertung nicht weiter berücksichtigt [11].

Bei keinem Patienten im IXE- und FAE-Arm traten maligne Tumorerkrankungen, interstitielle Lungenerkrankung, Morbus Crohn und Colitis ulcerosa auf [11].

Ixekizumab vs. Methotrexat

Von den prädefinierten AESI/konsolidierten Begriffen jeglichen Grades wurden folgende Ereignisse mit einer Häufigkeit ≥ 4 Patienten in jeglichem Behandlungsarm berichtet (IXE- vs. MTX-Arm; mit absteigender Häufigkeit im IXE-Arm): Infektionen (55,56% vs. 48,08%), Reaktionen an der Injektionsstelle (16,67% vs. 0%), gastrointestinale UE (7,41% vs. 30,77%), hepatische Ereignisse (1,85% vs 3,85%) und Cytopenien (1,85% vs. 5,77%).

In Bezug auf Infektionen, hepatische Ereignisse und Cytopenien bestand kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen dem IXE- und MTX-Arm. Dieses Ergebnis wurde auch nach Korrektur für Unterschiede in der Expositionszeit bestätigt (siehe Tabelle 4-82).

Reaktionen an der Injektionsstelle wurden erwartungsgemäß bei einem statistisch signifikant höheren Anteil der Patienten im IXE-Arm als im MTX-Arm beobachtet (RD = 0,17; 95% KI [0,07; 0,27]; $p = 0,003$), da bei der oralen Anwendung von Methotrexat diese Art des UE nicht auftritt. Wie zuvor beschrieben, war die Mehrheit der Ereignisse in der Ausprägung mild. Diese Ereignisse traten vor allem zu Beginn der Behandlung auf [11].

Gastrointestinale UE traten bei einem statistisch signifikant kleineren Anteil der Patienten im IXE-Arm als im MTX-Arm auf (RR = 0,24; 95% KI [0,09; 0,67]; $p = 0,003$). Dieses Ergebnis wurde auch nach Korrektur für Unterschiede in der Expositionszeit bestätigt (siehe Tabelle 4-82).

Allergische Reaktionen/Überempfindlichkeitsreaktionen, cerebro-, kardiovaskuläre Ereignisse, Depression und nephrologische UE traten bei < 4 Patienten in jeglichem Behandlungsarm auf und werden für die Frühe Nutzenbewertung nicht weiter berücksichtigt [11].

Bei keinem Patienten wurden maligne Tumorerkrankungen, interstitielle Lungenerkrankung, Morbus Crohn bzw. Colitis ulcerosa berichtet.

Tabelle 4-82 zeigt die um die unterschiedlichen Expositionszeiten korrigierten Inzidenzraten der für die Frühe Nutzenableitung herangezogenen UE.

Tabelle 4-82: Inzidenzraten der für die Frühe Nutzenableitung herangezogenen UE, korrigiert um die unterschiedlichem Expositionszeiten

	IXE	FAE	MTX		
Gesamtzahl der Behandlungstage				IXE vs. FAE	IXE vs. MTX
	8846	5442	8571		
Ereignisse pro 100 Patienten-Jahre				Ratenquotient [95% KI] p-Wert ^a	
UE	383,996	872,519	362,224	0,4401 [0,3372; 0,5743] < 0,0001	1,0601 [0,7900; 1,4226] 0,6973
SUE	4,129	13,423	8,523	0,3076 [0,0279; 3,3922] 0,3357	0,4845 [0,0439; 5,3427] 0,5540
Hepatische UE (Jeglicher Grad)	4,129	67,117	8,523	0,0615 [0,0079; 0,4806] 0,0078	0,4845 [0,0439; 5,3427] 0,5540
Infektionen (Jeglicher Grad)	189,933	154,369	174,720	1,2304 [0,7459; 2,0296] 0,4169	1,0871 [0,7136; 1,6561] 0,6975
Cytopenien (Jeglicher Grad)	4,129	46,982	12,784	0,0879 [0,0108; 0,7143] 0,0229	0,3230 [0,0336; 3,1049] 0,3277
Gastro- intestinale UE (Jeglicher Grad)	16,516	510,088	149,151	0,0324 [0,0118; 0,0885] < 0,0001	0,1107 [0,0394; 0,3116] < 0,0001
FAE: Fumarsäureester; IXE: Ixekizumab; KI: Konfidenzintervall; MTX: Methotrexat; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis.					
^a Die Ratenquotienten, Konfidenzintervalle und p-Werte für die Behandlungsarmvergleiche (IXE vs MTX und IXE vs FAE) wurden mittels Poisson Regression (d.h. unter Annahme einer Poisson-Verteilung für die Ereignisraten und einer logarithmischen Linkfunktion) mit Behandlung als bestimmenden Faktor bestimmt. Für die unterschiedliche Expositionszeit wurde mittels eines Offsets korrigiert, d.h. Patienten, welche die Behandlung abbrachen, wurden nicht mit der vollständigen 24-Wochen Dauer berücksichtigt, sondern nur mit der tatsächlichen Behandlungsdauer bis zum Abbruch. Der Ratenquotient, mit dem Kontrollarm im Nenner, wurde als $\exp(\text{Behandlungsunterschied im Poisson-Modell})$ berechnet.					
Hinweis zur Interpretation: Die Anzahl der Ereignisse pro 100 Patienten-Jahre im Kontrollarm \times Ratenquotient ergibt die Anzahl der Ereignisse pro 100 Patienten-Jahre im IXE-Arm.					
UE, die zum Behandlungsabbruch führen, und Reaktionen an der Injektionsstelle wurden von dieser Analyse ausgenommen.					

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt

wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Mittels der in Abschnitt 4.2.3 beschriebenen Informationsbeschaffung wurde für das in diesem Modul dargestellte Teilanwendungsgebiet nur eine relevante RCT (RHBZ) identifiziert, die den vordefinierten Kriterien entsprach (siehe Abschnitt 4.3.1.1.4). Damit entfällt die Durchführung von Metaanalysen.

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die tabellarische Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die tabellarische Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1.

Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen (einschließlich der Interaktionsterme). Stellen Sie dabei die Ergebnisse in den Subgruppen zunächst für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Diese Anforderung gilt sowohl für Subgruppenanalysen auf Basis individueller Patientendaten als auch für solche auf Basis aggregierter Daten. Begründen Sie die Wahl von Trennpunkten, wenn quantitative Merkmale kategorisiert werden. Verwenden Sie dabei nach Möglichkeit die in dem jeweiligen Gebiet gebräuchlichen Einteilungen und begründen Sie etwaige Abweichungen. Kennzeichnen Sie in einzelnen Studien a priori geplante Subgruppenanalysen.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Ergebnisse mithilfe einer Meta-Analyse quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analyse (als Forest-Plot) dar.

Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

In Abschnitt 4.2.5. findet sich eine ausführliche Beschreibung und Begründung für die Wahl der Trennpunkte sowie für die Kategorisierung von quantitativen Merkmalen.

Entsprechend dem CSP und dem statistischen Analyseplan zur RHBZ Studie wurden vordefinierte Subgruppenanalysen nach folgenden Kriterien durchgeführt:

- Geschlecht (weiblich vs. männlich)
- Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)
- Krankheitsschwere: Baseline PASI (PASI < 20 vs. ≥ 20)

Die Resultate zu der im SAP präspezifizierten Subgruppe der Zentren werden im vorliegenden Dossier nicht dargestellt. Angesichts der geringen Patientenzahlen in den Zentren konnten keine logistischen Regressionsmodelle für Subgruppenanalysen zum Studienzentrum bestimmt werden. Diese wären numerisch komplett/quasi-komplett separierbar gewesen.

Stattdessen wurde post-hoc die Subgruppe nach ethnischer Zugehörigkeit (Kaukasier vs. andere) definiert.

Die Interaktionstests wurden für die patientenrelevanten Endpunkte durchgeführt, welche für die Zusatznutzenableitung herangezogen wurden. Die Interaktionstests wurden separat für Ixekizumab vs. Fumarsäureester sowie für Ixekizumab vs. Methotrexat durchgeführt.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Im Falle zu kleiner Stichprobengrößen wurde auf die Darstellung des Interaktionstests verzichtet: dies betrifft solche AESI/konsolidierten Begriffe, deren Auftreten in jeglichem Behandlungsarmen < 4 Patienten ist.

Für Merkmale mit einem Interaktionstest von $p < 0,2$ werden die Resultate tabellarisch nach Behandlungsarm dargestellt (siehe Abschnitt 4.2.5.5); die Beschreibung der Ergebnisse erfolgt dabei nur für solche Subgruppenanalysen, welche einen Beleg für eine Interaktion anzeigen ($p < 0,05$).

In Tabelle 4-83 und Tabelle 4-84 findet sich eine Übersicht über alle durchgeführten Interaktionstests für die durchgeführten Subgruppenanalysen nach Behandlungsarmvergleich (zur Unterteilung der Subgruppen, siehe Abschnitt 4.2.5.5). Belege für eine Interaktion sind dabei farblich hervorgehoben.

Metaanalysen

Mittels der in Abschnitt 4.2.3 beschriebenen Informationsbeschaffung wurde für das in diesem Modul dargestellte Teilanwendungsgebiet nur eine relevante RCT (RHBZ) identifiziert, die den vordefinierten Kriterien entsprach (siehe Abschnitt 4.3.1.1.4). Damit entfällt die Durchführung von Metaanalysen.

Tabelle 4-83: Zusammenfassung der Interaktionsterme der Subgruppenanalysen aus RCT RHBZ (Ixekizumab vs. Fumarsäureester)

Merkmale Endpunkte	Geschlecht (weiblich / männlich)	Alter (< 65 Jahre / ≥ 65 Jahre)	Ethnische Zugehörigkeit (Kaukasier/ andere)	Krankheits- schwere / Baseline PASI (PASI < 20 / PASI ≥ 20)
Mortalität				
Gesamtmortalität	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.
Morbidität				
<i>Psoriasis Area and Severity Index (PASI)</i>				
Anteil der Patienten mit einer PASI- Reduktion von 75% in Woche 24	0,227	0,974	0,487	0,475
Anteil der Patienten mit einer PASI- Reduktion von 90% in Woche 24	0,254	0,974	0,962	0,369
Anteil der Patienten mit einer PASI- Reduktion von 100% in Woche 24	0,081	0,984	0,595	0,981
<i>Betroffene Körperoberfläche (BSA)</i>				
Veränderung der betroffenen Körperoberfläche (BSA) von Baseline bis Woche 24	0,457	0,701	0,086	< 0,001

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Merkmale Endpunkte	Geschlecht (weiblich / männlich)	Alter (< 65 Jahre / ≥ 65 Jahre)	Ethnische Zugehörigkeit (Kaukasier/ andere)	Krankheits- schwere / Baseline PASI (PASI < 20 / PASI ≥ 20)
<i>Juckreiz NRS</i>				
Anteil der Patienten mit einer Reduktion des NRS Scores für Juckreiz um ≥ 4 Punkte in Woche 24	0,813	0,987	0,511	0,620
<i>Hautschmerzen VAS</i>				
Veränderung des VAS Scores für Hautschmerzen von Baseline bis Woche 24	0,289	0,937	0,570	0,516
<i>Beteiligung von Gesicht und Hals bzw. Genitalbereich</i>				
Anteil der Patienten mit Erreichen einer Erscheinungsfreiheit von Gesicht und Nacken in Woche 24	0,975	0,979	0,968	0,972
Anteil der Patienten mit Erreichen einer Erscheinungsfreiheit im Genitalbereich in Woche 24	0,400	n.e.	0,989	0,801
<i>Nail Assessment in Psoriasis and Psoriatic Arthritis (NAPPA-CLIN und PBI)</i>				
Veränderung des NAPPA-CLIN Scores für psoriatische Nagelbeteiligung von Baseline bis Woche 24	0,864	0,161	0,341	0,824
NAPPA-PBI Score für patientenrelevanten Therapienutzen bezogen auf die psoriatische Nagelbeteiligung in Woche 24	n.e.	n.e.	0,932	0,103
<i>Patient Benefit Index (PBI)</i>				
Anteil der Patienten mit Erreichen eines patientenrelevanten minimalen Therapienutzens in Woche 24	0,825	0,982	0,747	0,682
<i>EQ-5D</i>				
Veränderung des EQ-5D VAS Scores für den Gesundheitszustand von Baseline bis Woche 24	0,334	0,787	0,380	0,715
<i>SF-36</i>				
<i>Anteil der Patienten mit einer Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität in Woche 24</i>				
PCS ($\geq 2,5$)	0,811	0,980	0,613	0,893
MCS ($\geq 3,0$)	0,765	0,982	0,440	0,720
<i>Dermatology Life Quality Index (DLQI)</i>				
Anteil der Patienten mit nicht oder kaum beeinträchtigter krankheitsspezifischer Lebensqualität (DLQI 0 oder 1) in Woche 24	0,983	0,983	0,428	0,490

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Merkmale Endpunkte	Geschlecht (weiblich / männlich)	Alter (< 65 Jahre / ≥ 65 Jahre)	Ethnische Zugehörigkeit (Kaukasier/ andere)	Krankheits- schwere / Baseline PASI (PASI < 20 / PASI ≥ 20)
<i>Nail Assessment in Psoriasis and Psoriatic Arthritis (NAPPA-QoL)</i>				
Veränderung des NAPPA-QoL Global Score für krankheitsspezifische gesundheitsbezogene Lebensqualität bezogen auf die psoriatische Nagelbeteiligung von Baseline bis Woche 24	0,108	0,750	0,170	0,902
Sicherheit				
<i>Unerwünschte Ereignisse</i>				
Anteil der Patienten mit UE bis Woche 24	0,726	0,980	0,885	0,232
Anteil der Patienten mit SUE bis Woche 24	0,985	0,999	0,985	0,981
Anteil der Patienten mit Abbruch der Behandlung wegen UE bis Woche 24	0,768	0,988	0,991	0,877
<i>Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse / konsolidierter Begriff (≥ 4 Patienten in jeglichem Behandlungsarm)</i>				
Anteil der Patienten mit hepatischen Ereignissen bis Woche 24	0,987	0,999	0,998	0,976
Anteil der Patienten mit Infektionen bis Woche 24	0,332	0,982	0,497	0,580
Anteil der Patienten mit Cytopenien bis Woche 24	0,998	0,999	0,998	0,975
Anteil der Patienten mit Reaktionen an der Injektionsstelle bis Woche 24	0,999	0,996	0,993	1,000
Anteil der Patienten mit gastrointestinalen UE bis Woche 24	0,796	0,983	0,980	0,056
AESI: Adverse Event of Special Interest; BSA: Body Surface Area; DLQI: Dermatology Life Quality Index; EQ-5D: European Quality of Life – 5 Dimensions; MCS: Mental Component Summary; NAPPA-CLIN: Nail Assessment in Psoriasis and Psoriatic Arthritis – Clinical Severity; NAPPA-PBI: Nail Assessment in Psoriasis and Psoriatic Arthritis – Patient Benefit Index; NAPPA-QoL: Nail Assessment in Psoriasis and Psoriatic Arthritis – Quality of Life; NRS: Numeric Rating Scale; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; PBI: Patient Benefit Index; PCS: Physical Component Summary; SF-36: 36-Item Short Form Health Survey; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala.				
Grau unterlegte Felder zeigen Belege für potenzielle Interaktionen an.				

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-84: Zusammenfassung der Interaktionsterme der Subgruppenanalysen in RCT RHBZ (Ixekizumab vs. Methotrexat)

Merkmale Endpunkte	Geschlecht (weiblich / männlich)	Alter (< 65 Jahre / ≥ 65 Jahre)	Ethnische Zugehörigkeit (Kaukasier / andere)	Krankheits- schwere / Baseline PASI (PASI < 20 / PASI ≥ 20)
Mortalität				
Gesamtmortalität	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.
Morbidität				
<i>Psoriasis Area and Severity Index (PASI)</i>				
Anteil der Patienten mit einer PASI-Reduktion von 75% in Woche 24	0,163	0,981	0,846	0,737
Anteil der Patienten mit einer PASI-Reduktion von 90% in Woche 24	0,286	0,981	0,437	0,853
Anteil der Patienten mit einer PASI-Reduktion von 100% in Woche 24	0,006	0,985	0,682	0,280
<i>Betroffene Körperoberfläche (BSA)</i>				
Veränderung der betroffenen Körperoberfläche (BSA) von Baseline bis Woche 24	0,310	0,385	0,578	0,638
<i>Juckreiz NRS</i>				
Anteil der Patienten mit einer Reduktion des NRS Scores für Juckreiz um ≥ 4 Punkte in Woche 24	0,616	0,988	0,504	0,523
<i>Hautschmerzen VAS</i>				
Veränderung des VAS Scores für Hautschmerzen von Baseline bis Woche 24	0,674	0,397	0,327	0,231
<i>Beteiligung von Gesicht und Hals bzw. Genitalbereich</i>				
Anteil der Patienten mit Erreichen einer Erscheinungsfreiheit von Gesicht und Nacken in Woche 24	0,973	0,980	0,972	0,380
Anteil der Patienten mit Erreichen einer Erscheinungsfreiheit im Genitalbereich in Woche 24	0,441	n.e.	0,999	0,528
<i>Nail Assessment in Psoriasis and Psoriatic Arthritis (NAPPA-CLIN und PBI)</i>				
Veränderung des NAPPA-CLIN Scores für psoriatische Nagelbeteiligung von Baseline bis Woche 24	0,408	n.e.	0,053	0,798
NAPPA-PBI Score für patientenrelevanten Therapienutzen bezogen auf die psoriatische Nagelbeteiligung in Woche 24	0,957	n.e.	0,868	0,957

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Merkmale Endpunkte	Geschlecht (weiblich / männlich)	Alter (< 65 Jahre / ≥ 65 Jahre)	Ethnische Zugehörigkeit (Kaukasier / andere)	Krankheits- schwere / Baseline PASI (PASI < 20 / PASI ≥ 20)
<i>Patient Benefit Index (PBI)</i>				
Anteil der Patienten mit Erreichen eines patientenrelevanten minimalen Therapienutzens in Woche 24	0,683	0,984	0,507	0,130
<i>EQ-5D</i>				
Veränderung des EQ-5D VAS Scores für den Gesundheitszustand von Baseline bis Woche 24	0,474	0,966	0,788	0,871
<i>SF-36</i>				
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität in Woche 24				
PCS (≥ 2,5)	0,958	0,982	0,755	0,247
MCS (≥ 3,0)	0,578	0,983	0,293	0,646
<i>Dermatology Life Quality Index (DLQI)</i>				
Anteil der Patienten mit nicht oder kaum beeinträchtigter krankheitsspezifischer Lebensqualität (DLQI 0 oder 1) in Woche 24	0,719	0,352	0,236	0,519
<i>Nail Assessment in Psoriasis and Psoriatic Arthritis (NAPPA-QoL)</i>				
Veränderung des NAPPA-QoL Global Score für krankheitsspezifische gesundheitsbezogene Lebensqualität bezogen auf die psoriatische Nagelbeteiligung von Baseline bis Woche 24	0,919	n.e.	0,610	0,445
Sicherheit				
<i>Unerwünschte Ereignisse</i>				
Anteil der Patienten mit UE bis Woche 24	0,712	0,793	0,721	0,750
Anteil der Patienten mit SUE bis Woche 24	1,000	1,000	1,000	0,971
Anteil der Patienten mit Abbruch der Behandlung wegen UE bis Woche 24	0,999	0,996	0,994	0,999

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Merkmale Endpunkte	Geschlecht (weiblich / männlich)	Alter (< 65 Jahre / ≥ 65 Jahre)	Ethnische Zugehörigkeit (Kaukasier / andere)	Krankheits- schwere / Baseline PASI (PASI < 20 / PASI ≥ 20)
<i>Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse / konsolidierter Begriff (≥ 4 Patienten in jeglichem Behandlungsarm)</i>				
Anteil der Patienten mit hepatischen Ereignissen bis Woche 24	0,999	1,000	0,978	0,971
Anteil der Patienten mit Infektionen bis Woche 24	0,798	0,984	0,433	0,361
Anteil der Patienten mit Cytopenien bis Woche 24	0,999	0,999	0,979	0,971
Anteil der Patienten mit Reaktionen an der Injektionsstelle bis Woche 24	0,999	0,997	0,993	1,000
Anteil der Patienten mit gastrointestinalen UE bis Woche 24	0,402	0,981	0,979	0,080
<p>AESI: Adverse Event of Special Interest; BSA: Body Surface Area; DLQI: Dermatology Life Quality Index; EQ-5D: European Quality of Life – 5 Dimensions; MCS: Mental Component Summary; NAPPA-CLIN: Nail Assessment in Psoriasis and Psoriatic Arthritis – Clinical Severity; NAPPA-PBI: Nail Assessment in Psoriasis and Psoriatic Arthritis – Patient Benefit Index; NAPPA-QoL: Nail Assessment in Psoriasis and Psoriatic Arthritis – Quality of Life; NRS: Numeric Rating Scale; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; PBI: Patient Benefit Index; PCS: Physical Component Summary; SF-36: 36-Item Short Form Health Survey; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala.</p> <p>Grau unterlegte Felder zeigen Belege für potenzielle Interaktionen an.</p>				

Bei der Einschätzung anhand der Anzahl der potenziellen Interaktionen hinsichtlich der Kategorisierung in zufällige und systematische Subgruppeneffekte ist zu berücksichtigen, ob eine Abhängigkeit bzw. Korrelation der Subgruppen zueinander besteht.

Insgesamt war die Anzahl der Belege für eine mögliche Interaktion über alle Subgruppen und Endpunkte sowohl für den Ixekizumab vs. Fumarsäureester Vergleich als auch für den Ixekizumab vs. Methotrexat Vergleich sehr gering (jeweils nur 1 Beleg).

4.3.1.3.2.1 Morbidität – RCT

4.3.1.3.2.1.1 Psoriasis Area Severity Index (PASI) – RCT

Die Subgruppenergebnisse für den Anteil der Patienten mit einer PASI-Reduktion von $\geq 75\%$ in Woche 24 sind in Tabelle 4-85 dargestellt.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-85: Subgruppenergebnisse für den Anteil der Patienten mit einer PASI-Reduktion von $\geq 75\%$ in Woche 24 in RCT RHBZ mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population)

Studie Zielgröße Endpunkt	IXE	FAE	MTX	IXE vs. FAE			IXE vs. MTX		
	Pat. mit Ereignis n / N (%)	Pat. mit Ereignis n / N (%)	Pat. mit Ereignis n / N (%)	RR [95% KI] p-Wert ^a	OR [95% KI] p-Wert ^a	RD [95% KI] p-Wert ^a	RR [95% KI] p-Wert ^a	OR [95% KI] p-Wert ^a	RD [95% KI] p-Wert ^a
RHBZ									
Morbidität: Anteil der Patienten mit einer PASI-Reduktion von $\geq 75\%$ in Woche 24									
Geschlecht: p-Wert der Interaktion ^b : 0,227 vs FAE / 0,163 vs MTX									
Weiblich	9/12 (75,00)	2/11 (18,18)	12/18 (66,67)	4,12 [0,00; 9,51] 0,252	13,50 [0,00; 40,89] 0,367	0,57 [0,23; 0,91] 0,001	1,12 [0,60; 1,65] 0,637	1,50 [0,00; 3,97] 0,689	0,08 [-0,25; 0,41] 0,619
Männlich	40/42 (95,24)	10/43 (23,26)	26/36 (72,22)	4,10 [1,84; 6,35] 0,007	66,00 [0,00; >100] 0,224	0,72 [0,58; 0,86] < 0,001	1,32 [1,03; 1,60] 0,027	7,69 [0,00; 20,07] 0,285	0,23 [0,07; 0,39] 0,005
FAE: Fumarsäureester; IXE: Ixekizumab; KI: Konfidenzintervall; MTX: Methotrexat; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; OR: Odds Ratio; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko.									
^a p-Wert wurde mittels logistischer Regression mit Termen für Behandlung und jeweilige Subgruppe sowie deren Interaktion mit Behandlung bestimmt. Fehlende Daten wurden mittels Non-Responder Imputation (NRI) imputiert.									
^b p-Wert der Interaktion wurde mittels logistischer Regression wie unter Fussnote a bestimmt.									

Hinsichtlich des Anteils der Patienten mit einer PASI-Reduktion von 75% in Woche 24 zeigte sich ein Hinweis auf eine mögliche Interaktion für den Ixekizumab vs. Methotrexat Vergleich.

Die Subgruppenergebnisse für den Anteil der Patienten mit einer PASI-Reduktion von 100% in Woche 24 sind in Tabelle 4-87 dargestellt.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-86: Subgruppenergebnisse für den Anteil der Patienten mit einer PASI-Reduktion von 100% in Woche 24 in RCT RHBZ mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population)

Studie Zielgröße Endpunkt	IXE	FAE	MTX	IXE vs. FAE			IXE vs. MTX		
	Pat. mit Ereignis n / N (%)	Pat. mit Ereignis n / N (%)	Pat. mit Ereignis n / N (%)	RR [95% KI] p-Wert ^a	OR [95% KI] p-Wert ^a	RD [95% KI] p-Wert ^a	RR [95% KI] p-Wert ^a	OR [95% KI] p-Wert ^a	RD [95% KI] p-Wert ^a
RHBZ									
Morbidität: Anteil der Patienten mit einer PASI-Reduktion von 100% in Woche 24									
Geschlecht: p-Wert der Interaktion ^b : 0,081 vs FAE / 0,006 vs MTX									
Weiblich	2/12 (16,67)	1/11 (9,09)	5/18 (27,78)	1,83 [0,00; 6,00] 0,693	2,00 [0,00; 7,15] 0,701	0,08 [-0,20; 0,35] 0,584	0,60 [0,00; 1,49] 0,373	0,52 [0,00; 1,48] 0,324	-0,11 [-0,41; 0,19] 0,462
Männlich	20/42 (47,62)	1/43 (2,33)	2/36 (5,56)	20,48 [0,00; 60,97] 0,342	38,18 [0,00; >100] 0,357	0,45 [0,29; 0,61] < 0,001	8,57 [0,00; 20,52] 0,211	15,45 [0,00; 39,58] 0,237	0,42 [0,25; 0,59] < 0,001
FAE: Fumarsäureester; IXE: Ixekizumab; KI: Konfidenzintervall; MTX: Methotrexat; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; OR: Odds Ratio; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko.									
^a p-Wert wurde mittels logistischer Regression mit Termen für Behandlung und jeweilige Subgruppe sowie deren Interaktion mit Behandlung bestimmt. Fehlende Daten wurden mittels Non-Responder Imputation (NRI) imputiert.									
^b p-Wert der Interaktion wurde mittels logistischer Regression wie unter Fussnote a bestimmt.									

Hinsichtlich des Anteils der Patienten mit einer PASI-Reduktion von 100% in Woche 24 zeigte sich ein Hinweis für den Ixekizumab vs. Fumarsäureester Vergleich und ein Beleg für eine mögliche Interaktion für den Ixekizumab vs. Methotrexat Vergleich.

Der Beleg für eine Interaktion ergab sich für das Merkmal Geschlecht ($p = 0,006$).

In der größeren Subgruppe der Männer war der Anteil der Patienten mit Erreichen eines PASI 100 in Woche 24 im IXE-Arm numerisch größer als im MTX-Arm (47,62% vs. 5,56%; RR = 8,57; 95% KI [0,00; 20,52]; $p = 0,211$).

In der kleineren Subgruppe der Frauen zeigte sich kein Vorteil zugunsten von Ixekizumab (16,67% vs. 27,78%; RR = 0,60; 95% KI [0,00; 1,49]; $p = 0,373$); die Anzahl der beobachteten Ereignisse war aufgrund der kleinen Subgruppengröße generell sehr gering.

Der Vorteil zugunsten von Ixekizumab bei den Männern ist konsistent zur Analyse der Gesamtpopulation, die Frauen zeigen in dieser Analyse keinen Vorteil von Ixekizumab gegenüber Methotrexat. Aufgrund der überlappenden 95% KI der RR zwischen den Merkmalsausprägungen und einer fehlenden biologischen Rationale ist von keiner Effektmodifikation des Erreichens eines PASI 100 durch das Merkmal Geschlecht auszugehen.

Außerdem zeigten sich keine Belege für eine potenzielle Interaktion des Merkmals Geschlecht für das Erreichen eines PASI 75 und PASI 90; die Effektschätzer waren jeweils gleichgerichtet zu denen der Hauptanalyse.

4.3.1.3.2.1.2 Betroffene Körperoberfläche (BSA) – RCT

Die Subgruppenergebnisse für die Veränderung des Anteils der betroffenen Körperoberfläche von Baseline bis Woche 24 bei Patienten der ITT Population sind in Tabelle 4-87 dargestellt.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-87: Subgruppenergebnisse für die Veränderung des prozentualen Anteils der betroffenen Körperoberfläche von Baseline bis Woche 24 in RCT RHBZ mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population)

Studie Zielgröße Endpunkt	IXE			FAE			MTX			IXE vs. FAE	IXE vs. MTX
	Baseline N'	Wo 24 N'	Δ	Baseline N'	Wo 24 N'	Δ	Baseline N'	Wo 24 N'	Δ	Differenz Δ [95% KI] p-Wert ^a Hedges' g [95% KI]	Differenz Δ [95% KI] p-Wert ^a Hedges' g [95% KI]
	MW (SD)	MW (SD)	LS Mean (SE) ^a	MW (SD)	MW (SD)	LS Mean (SE) ^a	MW (SD)	MW (SD)	LS Mean (SE) ^a		
RHBZ											
Morbidität: Veränderung des prozentualen Anteils der betroffenen Körperoberfläche (BSA) von Baseline bis Woche 24											
Ethnische Zugehörigkeit: p-Wert der Interaktion ^b : 0,086 vs FAE / 0,578 vs MTX											
Kaukasier	43 23,12 (15,36)	43 4,33 (10,03)	-19,66 (1,45)	44 23,48 (17,03)	41 18,12 (16,01)	-5,85 (1,49)	42 24,00 (15,02)	40 6,58 (9,37)	-17,92 (1,51)	-13,80 [-17,91; -9,70] < 0,001 -1,44 [-1,91; -0,96]	-1,73 [-5,86; 2,40] 0,409 -0,18 [-0,61; 0,25]
Andere	11 32,91 (17,71)	11 3,73 (5,53)	-24,54 (2,90)	10 25,30 (13,61)	9 21,78 (13,58)	-2,49 (3,17)	12 29,75 (16,71)	12 6,58 (10,55)	-20,30 (2,76)	-22,05 [-30,55; -13,55] < 0,001 -2,21 [-3,29; -1,12]	-4,24 [-12,10; 3,62] 0,288 -0,43 [-1,22; 0,37]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie Zielgröße Endpunkt	IXE			FAE			MTX			IXE vs. FAE	IXE vs. MTX
	Baseline N'	Wo 24 N'	Δ	Baseline N'	Wo 24 N'	Δ	Baseline N'	Wo 24 N'	Δ	Differenz Δ [95% KI] p-Wert ^a Hedges' g [95% KI]	Differenz Δ [95% KI] p-Wert ^a Hedges' g [95% KI]
	MW (SD)	MW (SD)	LS Mean (SE) ^a	MW (SD)	MW (SD)	LS Mean (SE) ^a	MW (SD)	MW (SD)	LS Mean (SE) ^a		
Krankheitsschwere / Baseline PASI: p-Wert der Interaktion ^b : < 0,001 vs. FAE / 0,638 vs. MTX											
PASI < 20	34 18,38 (8,54)	34 2,35 (5,36)	-19,87 (1,59)	31 16,00 (9,69)	30 11,30 (9,46)	-9,79 (1,72)	35 20,20 (11,26)	34 5,91 (9,71)	-17,12 (1,57)	-10,08 [-14,56; -5,59] < 0,001 -1,07 [-1,59; -0,55]	-2,75 [-7,09; 1,59] 0,212 -0,30 [-0,77; 0,18]
PASI ≥ 20	20 36,55 (19,64)	20 7,35 (13,13)	-21,91 (2,12)	23 34,35 (17,70)	20 30,00 (16,28)	1,40 (2,09)	19 34,63 (17,88)	18 7,83 (9,38)	-20,89 (2,20)	-23,31 [-28,96; -17,66] < 0,001 -2,43 [-3,23; -1,62]	-1,02 [-6,82; 4,78] 0,729 -0,11 [-0,73; 0,52]
BSA: Body Surface Area; FAE: Fumarsäureester; IXE: Ixekizumab; KI: Konfidenzintervall; LS: Least squares; MTX: Methotrexat; MW: Mittelwert; N': Anzahl der Patienten in der Analyse; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; Wo: Woche.											
^a p-Wert wurde mittels Kovarianzanalyse mit Termen für Baseline, Behandlung und jeweilige Subgruppe sowie deren Interaktion mit Behandlung bestimmt. Fehlende Daten wurden mittels modified Baseline-Observation Carried Forward (mBOCF) imputiert.											
^b p-Wert der Interaktion wurde mittels Kovarianzanalyse wie unter Fussnote a bestimmt.											
Δ entspricht der mittleren Veränderung gegenüber Baseline; Differenz Δ entspricht dem Behandlungsarm-Unterschied.											

Hinsichtlich der Veränderung des prozentualen Anteils der betroffenen Körperoberfläche von Baseline bis Woche 24 zeigten sich jeweils ein Hinweis und ein Beleg für eine mögliche Interaktion für den Ixekizumab vs. Fumarsäureester Vergleich.

Der Beleg für eine Interaktion ergab sich für das Merkmal Krankheitsschwere / Baseline PASI ($p < 0,001$).

In beiden Subgruppen (PASI < 20 und ≥ 20 zu Baseline) zeigte sich eine statistisch signifikant stärkere Abnahme des prozentualen Anteils der betroffenen Körperoberfläche im IXE-Arm im Vergleich zum FAE-Arm (PASI < 20 : Differenz $\Delta = -10,08$ (95% KI [-14,56; -5,59]; $p < 0,001$; PASI ≥ 20 : Differenz $\Delta = -23,31$ (95% KI [-28,96; -17,66]; $p < 0,001$). Dies kann vor allem dadurch erklärt werden, dass Patienten mit PASI ≥ 20 einen größeren, prozentual betroffenen Körperanteil haben als Patienten mit PASI < 20 . Damit können auch größere Unterschiede in den Veränderungen zwischen den Gruppen erwartet werden, da für mit Ixekizumab behandelte Patienten die Werte an Woche 24 unabhängig vom Baselinewert sehr niedrig sind.

Eine Effektmodifikation durch das Merkmal Krankheitsschwere / Baseline PASI ist damit nicht abzuleiten.

4.3.1.3.2.1.3 Nail Assessment in Psoriasis and Psoriatic Arthritis (NAPPA-CLIN und -PBI) – RCT

Die Subgruppenergebnisse für die Veränderung der psoriatischen Nagelbeteiligung anhand des NAPPA-CLIN Scores von Baseline bis Woche 24 in RCT RHBZ mit dem zu bewertenden Arzneimittel sind in Tabelle 4-88 dargestellt.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-88: Subgruppenergebnisse für die Veränderung der psoriatischen Nagelbeteiligung anhand des NAPPA-CLIN Scores von Baseline bis Woche 24 in RCT RHBZ mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Nail Ps Population^a)

Studie Zielgröße Endpunkt	IXE			FAE			MTX			IXE vs. FAE	IXE vs. MTX
	Baseline N'	Wo 24 N'	Δ	Baseline N'	Wo 24 N'	Δ	Baseline N'	Wo 24 N'	Δ	Differenz Δ [95% KI]	Differenz Δ [95% KI]
	MW (SD)	MW (SD)	LS Mean (SE) ^b	MW (SD)	MW (SD)	LS Mean (SE) ^b	MW (SD)	MW (SD)	LS Mean (SE) ^b	p-Wert ^b Hedges' g [95% KI]	p-Wert ^b Hedges' g [95% KI]
RHBZ											
Morbidität: Veränderung des NAPPA-CLIN Scores für psoriatische Nagelbeteiligung von Baseline bis Woche 24											
Alter: p-Wert der Interaktion ^c : 0,161 vs FAE / n.e. vs MTX											
< 65 Jahre	33 9,61 (5,21)	32 3,78 (4,40)	-6,18 (0,79)	25 14,08 (9,67)	25 13,32 (10,25)	-0,24 (0,91)	23 9,09 (7,32)	23 6,09 (7,87)	-3,36 (0,94)	-5,95 [-8,39; -3,51] < 0,001 -1,30 [-1,86; -0,73]	-2,83 [-5,26; -0,40] 0,023 -0,62 [-1,16; -0,08]
≥ 65 Jahre	2 19,50 (12,02)	2 5,50 (7,78)	-12,52 (3,21)	2 11,50 (4,95)	2 11,50 (4,95)	0,07 (3,16)	0 n.e.	0 n.e.	n.e.	-12,59 [-21,54; -3,64] 0,006 -1,60 [-3,17; -0,02]	-1,96 [-3,46; -0,46]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie Zielgröße Endpunkt	IXE			FAE			MTX			IXE vs. FAE	IXE vs. MTX
	Baseline N'	Wo 24 N'	Δ	Baseline N'	Wo 24 N'	Δ	Baseline N'	Wo 24 N'	Δ	Differenz Δ [95% KI]	Differenz Δ [95% KI]
	MW (SD)	MW (SD)	LS Mean (SE) ^b	MW (SD)	MW (SD)	LS Mean (SE) ^b	MW (SD)	MW (SD)	LS Mean (SE) ^b	p-Wert ^b Hedges' g [95% KI]	p-Wert ^b Hedges' g [95% KI]
Ethnische Zugehörigkeit: p-Wert der Interaktion ^c : 0,341 vs FAE / 0,053 vs MTX											
Kaukasier	29 9,59 (5,78)	29 3,79 (4,62)	-6,07 (0,84)	23 14,48 (8,56)	23 13,70 (9,25)	-0,18 (0,96)	20 10,25 (7,80)	19 6,11 (8,46)	-3,92 (1,03)	-5,88 [-8,46; -3,31] < 0,001 -1,27 [-1,86; -0,68]	-2,15 [-4,78; 0,49] 0,109 -0,47 [-1,04; 0,11]
Andere	6 13,00 (6,42)	5 4,40 (4,10)	-9,41 (2,02)	4 10,50 (14,34)	4 10,25 (14,52)	-0,36 (2,24)	4 5,75 (4,03)	4 6,00 (4,97)	-0,71 (2,27)	-9,05 [-15,06; -3,04] 0,004 -1,79 [-3,22; -0,36]	-8,71 [-14,80; -2,61] 0,006 -1,71 [-3,12; -0,30]
FAE: Fumarsäureester; IXE: Ixekizumab; KI: Konfidenzintervall; LS: Least squares; MTX: Methotrexat; MW: Mittelwert; N': Anzahl der Patienten in der Analyse; NAPPA-CLIN: Nail Assessment in Psoriasis and Psoriatic Arthritis – Clinical Severity; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; Wo: Woche.											
^a Nail Ps Population definiert als Patienten in der ITT Population mit psoriatischer Nagelbeteiligung bei Baseline.											
^b p-Wert wurde mittels Kovarianzanalyse adjustiert für Baseline, Behandlung und jeweilige Subgruppe bestimmt. Fehlende Daten wurden mittels modified Baseline-Observation Carried Forward (mBOCF) imputiert.											
^c p-Wert der Interaktion wurde mittels Kovarianzanalyse adjustiert für Baseline, Behandlung und jeweilige Subgruppe bestimmt. Delta Δ entspricht der mittleren Veränderung gegenüber Baseline.											

Hinsichtlich der Veränderung des NAPPA-CLIN Scores für psoriatische Nagelbeteiligung von Baseline bis Woche 24 zeigte sich jeweils ein Hinweis auf eine mögliche Interaktion für den Vergleich Ixekizumab vs. Fumarsäureester bzw. Ixekizumab vs. Methotrexat.

NAPPA-PBI Score für das Erreichen eines patientenrelevanten Therapienutzens bezogen auf die psoriatische Nagelbeteiligung in Woche 24

Die Subgruppenergebnisse für den NAPPA-PBI für das Erreichen eines patientenrelevanten Therapienutzens bezogen auf die psoriatische Nagelbeteiligung in Woche 24 sind in Tabelle 4-89 dargestellt.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-89: Subgruppenergebnisse für NAPPA-PBI für Erreichen eines patientenrelevanten Therapienutzens bezogen auf die psoriatische Nagelbeteiligung in Woche 24 in RCT RHBZ mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Nail Ps Population^a)

Studie Zielgröße Endpunkt	IXE		FAE		MTX		IXE vs. FAE	IXE vs. MTX
	Wo 24 N' MW (SD)	LS Mean (SE) ^b	Wo 24 N' MW (SD)	LS Mean (SE) ^b	Wo 24 N' MW (SD)	LS Mean (SE) ^b	Differenz [95% KI] p-Wert ^b Hedges' g [95% KI]	Differenz [95% KI] p-Wert ^b Hedges' g [95% KI]
RHBZ								
Morbidität: NAPPA-PBI Score für Erreichen eines patientenrelevanten Therapienutzens bezogen auf die psoriatische Nagelbeteiligung in Woche 24								
Krankheitsschwere / Baseline PASI: p-Wert der Interaktion ^c : 0,103 vs FAE / 0,957 vs MTX								
PASI < 20	9 3,25 (0,83)	3,25 (0,40)	4 0,47 (0,60)	0,47 (0,61)	6 1,42 (1,39)	1,42 (0,50)	2,78 [1,27; 4,30] < 0,001 2,13 [0,77; 3,50]	1,83 [0,50; 3,15] 0,009 1,42 [0,32; 2,51]
PASI ≥ 20	5 2,62 (1,60)	2,62 (0,54)	3 1,79 (1,72)	1,79 (0,70)	1 0,71 n.e.	0,71 (1,21)	0,83 [-1,01; 2,67] 0,359 0,59 [-0,68; 1,87]	1,91 [-0,85; 4,66] 0,165 n.e. n.e.
FAE: Fumarsäureester; IXE: Ixekizumab; KI: Konfidenzintervall; LS: Least squares; MTX: Methotrexat; MW: Mittelwert; N': Anzahl der Patienten in der Analyse; NAPPA-PBI: Nail Assessment in Psoriasis and Psoriatic Arthritis – Patient Benefit Index; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; Wo: Woche.								
^a Nail Ps Population definiert als Patienten in der ITT Population mit psoriatischer Nagelbeteiligung bei Baseline.								
^b p-Wert wurde mittels Kovarianzanalyse mit Termen für Behandlung und jeweilige Subgruppe sowie deren Interaktion mit Behandlung bestimmt.								
^c p-Wert der Interaktion wurde mittels Kovarianzanalyse wie unter Fussnote b bestimmt.								

Hinsichtlich des NAPPA-PBI Scores für das Erreichen eines patientenrelevanten Therapienutzens bezogen auf die psoriatische Nagelbeteiligung in Woche 24 zeigte sich ein Hinweis auf eine mögliche Interaktion für den Vergleich Ixekizumab vs. Fumarsäureester.

4.3.1.3.2.1.4 Patient Benefit Index (PBI) – RCT

Die Subgruppenergebnisse für den Anteil der Patienten mit Erreichen eines patientenrelevanten minimalen Therapienutzens in Woche 24 sind in Tabelle 4-90 dargestellt.

Tabelle 4-90: Subgruppenergebnisse für den Anteil der Patienten mit Erreichen eines patientenrelevanten minimalen Therapienutzens in Woche 24 in RCT RHBZ mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population)

Studie Zielgröße Endpunkt	IXE	FAE	MTX	IXE vs. FAE			IXE vs. MTX		
	Pat. mit Ereignis n / N (%)	Pat. mit Ereignis n / N (%)	Pat. mit Ereignis n / N (%)	RR [95% KI] p-Wert ^a	OR [95% KI] p-Wert ^a	RD [95% KI] p-Wert ^a	RR [95% KI] p-Wert ^a	OR [95% KI] p-Wert ^a	RD [95% KI] p-Wert ^a
RHBZ									
Morbidität: Anteil der Patienten mit Erreichen eines patientenrelevanten minimalen Therapienutzens^b in Woche 24									
Krankheitsschwere / Baseline PASI: p-Wert der Interaktion ^c : 0,682 vs FAE / 0,130 vs MTX									
PASI < 20	19/34 (55,88)	9/31 (29,03)	20/35 (57,14)	1,92 [0,71; 3,14] 0,133	3,10 [0,00; 6,31] 0,197	0,27 [0,04; 0,50] 0,024	0,98 [0,57; 1,39] 0,915	0,95 [0,04; 1,86] 0,914	-0,01 [-0,25; 0,22] 0,916
PASI ≥ 20	11/20 (55,00)	5/23 (21,74)	5/19 (26,32)	2,53 [0,31; 4,75] 0,174	4,40 [0,00; 10,28] 0,253	0,33 [0,05; 0,61] 0,019	2,09 [0,30; 3,88] 0,229	3,42 [0,00; 8,07] 0,304	0,29 [-0,01; 0,58] 0,058
FAE: Fumarsäureester; IXE: Ixekizumab; KI: Konfidenzintervall; MTX: Methotrexat; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; OR: Odds Ratio; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko.									
^a p-Wert wurde mittels logistischer Regression mit Termen für Behandlung und jeweilige Subgruppe sowie deren Interaktion mit Behandlung bestimmt. Fehlende Daten wurden mittels Non-Responder Imputation (NRI) imputiert.									
^b PBI-Ansprechen definiert als PBI Gesamtscore ≥ 1.									
^c p-Wert der Interaktion wurde mittels logistischer Regression wie unter Fussnote a bestimmt.									

Hinsichtlich des Anteils der Patienten mit Erreichen eines patientenrelevanten minimalen Therapienutzens in Woche 24 zeigte sich ein Hinweis, aber kein Beleg für eine mögliche Interaktion für den Ixekizumab vs. Methotrexat Vergleich.

4.3.1.3.2 Gesundheitsbezogene Lebensqualität – RCT

4.3.1.3.2.1 Nail Assessment in Psoriasis and Psoriatic Arthritis (NAPPA-QoL) – RCT

Die Subgruppenergebnisse für die Veränderung des NAPPA-QoL Scores für krankheitsspezifische gesundheitsbezogene Lebensqualität, bezogen auf die psoriatische Nagelbeteiligung, von Baseline bis Woche 24 bei Patienten in der Nail Ps Population sind in Tabelle 4-91 dargestellt.

Tabelle 4-91: Subgruppenergebnisse für die Veränderung der krankheitsspezifischen gesundheitsbezogenen Lebensqualität, bezogen auf die psoriatische Nagelbeteiligung (NAPPA-QoL), von Baseline bis Woche 24 in RCT RHBZ mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Nail Ps Population^a)

Studie Zielgröße Endpunkt	IXE			FAE			MTX			IXE vs. FAE	IXE vs. MTX
	Baseline N'	Wo 24 N'	Δ LS Mean (SE) ^b	Baseline N'	Wo 24 N'	Δ LS Mean (SE) ^b	Baseline N'	Wo 24 N'	Δ LS Mean (SE) ^b	Differenz Δ [95% KI] p-Wert ^b Hedges' g [95% KI]	Differenz Δ [95% KI] p-Wert ^b Hedges' g [95% KI]
	MW (SD)	MW (SD)		MW (SD)	MW (SD)		MW (SD)	MW (SD)			
RHBZ											
Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Veränderung des NAPPA-QoL Global Scores von Baseline bis Woche 24 für krankheitsspezifische Lebensqualität bezogen auf die psoriatische Nagelbeteiligung											
Geschlecht: p-Wert der Interaktion ^c : 0,108 vs FAE / 0,919 vs MTX											
Weiblich	5 1,20 (1,32)	4 0,43 (0,61)	-0,97 (0,31)	4 2,54 (1,02)	4 2,46 (1,08)	0,44 (0,33)	7 2,02 (1,05)	7 1,07 (0,95)	-0,67 (0,24)	-1,41 [-2,31; -0,51] 0,003 -1,91 [-3,43; -0,38]	-0,30 [-1,09; 0,49] 0,450 -0,43 [-1,57; 0,71]
Männlich	29 1,34 (0,82)	29 0,53 (0,62)	-0,82 (0,12)	25 1,43 (1,12)	25 1,20 (1,03)	-0,20 (0,13)	19 0,83 (0,89)	18 0,57 (0,78)	-0,48 (0,15)	-0,62 [-0,96; -0,28] < 0,001 -0,97 [-1,53; -0,41]	-0,35 [-0,73; 0,04] 0,076 -0,53 [-1,12; 0,05]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie Zielgröße Endpunkt	IXE			FAE			MTX			IXE vs. FAE	IXE vs. MTX
	Baseline N'	Wo 24 N'	Δ	Baseline N'	Wo 24 N'	Δ	Baseline N'	Wo 24 N'	Δ	Differenz Δ [95% KI] p-Wert ^b Hedges' g [95% KI]	Differenz Δ [95% KI] p-Wert ^b Hedges' g [95% KI]
	MW (SD)	MW (SD)	LS Mean (SE) ^b	MW (SD)	MW (SD)	LS Mean (SE) ^b	MW (SD)	MW (SD)	LS Mean (SE) ^b		
Ethnische Zugehörigkeit: p-Wert der Interaktion ^c : 0,170 vs FAE / 0,610 vs MTX											
Kaukasier	29 1,15 (0,82)	28 0,43 (0,51)	-0,83 (0,12)	25 1,58 (1,15)	25 1,47 (1,15)	-0,02 (0,13)	23 1,13 (1,05)	22 0,73 (0,84)	-0,49 (0,13)	-0,81 [-1,16; -0,46] < 0,001 -1,27 [-1,85; -0,68]	-0,34 [-0,70; 0,01] 0,058 -0,54 [-1,10; 0,02]
Andere	5 2,28 (0,65)	5 1,01 (0,92)	-0,89 (0,29)	4 1,60 (1,44)	4 0,79 (0,68)	-0,71 (0,31)	3 1,33 (1,40)	3 0,55 (0,95)	-0,80 (0,36)	-0,17 [-1,01; 0,67] 0,684 -0,24 [-1,42; 0,93]	-0,09 [-1,01; 0,83] 0,846 -0,12 [-1,37; 1,12]
FAE: Fumarsäureester; IXE: Ixekizumab; KI: Konfidenzintervall; LS: Least squares; MTX: Methotrexat; MW: Mittelwert; N': Anzahl der Patienten in der Analyse; NAPPA-QoL: Nail Assessment in Psoriasis and Psoriatic Arthritis – Quality of Life; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; Wo: Woche.											
^a Nail Ps Population definiert als Patienten in der ITT Population mit psoriatischer Nagelbeteiligung bei Baseline.											
^b p-Wert wurde mittels Kovarianzanalyse mit Termen für Baseline, Behandlung und jeweilige Subgruppe sowie deren Interaktion mit Behandlung bestimmt. Fehlende Daten wurden mittels modified Baseline-Observation Carried Forward (mBOCF) imputiert.											
^c p-Wert der Interaktion wurde mittels Kovarianzanalyse wie unter Fussnote b bestimmt.											
Δ entspricht der mittleren Veränderung gegenüber Baseline; Differenz Δ entspricht dem Behandlungsarm-Unterschied.											

Hinsichtlich der Veränderung des NAPPA-QoL Global Scores von Baseline bis Woche 24 für krankheitsspezifische Lebensqualität bezogen auf die psoriatische Nagelbeteiligung zeigten sich zwei Hinweise auf eine mögliche Interaktion für den Ixekizumab vs. Fumarsäureester Vergleich.

4.3.1.3.2.3 Sicherheit – RCT

4.3.1.3.2.3.1 Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (AESI) / konsolidierten Begriffen - RCT

Die Subgruppenergebnisse für den Anteil der Patienten mit gastrointestinalen UE bis Woche 24 sind in Tabelle 4-92 dargestellt.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-92: Subgruppenergebnisse für den Anteil der Patienten mit gastrointestinalen UE bis Woche 24 in RCT RHBZ mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety Population)

Studie Zielgröße Endpunkt	IXE	FAE	MTX	IXE vs. FAE			IXE vs. MTX		
	Pat. mit Ereignis n / N (%)	Pat. mit Ereignis n / N (%)	Pat. mit Ereignis n / N (%)	RR [95% KI] p-Wert ^a	OR [95% KI] p-Wert ^a	RD [95% KI] p-Wert ^a	RR [95% KI] p-Wert ^a	OR [95% KI] p-Wert ^a	RD [95% KI] p-Wert ^a
RHBZ									
Sicherheit: Anteil der Patienten mit gastrointestinale UE bis Woche 24									
Krankheitsschwere / Baseline PASI: p-Wert der Interaktion^b: 0,056 vs FAE / 0,080 vs MTX									
PASI < 20									
Jeglicher Grad	1/34 (2,94)	22/31 (70,97)	12/34 (35,29)	0,04 [0,00; 0,12] < 0,001	0,01 [0,00; 0,04] < 0,001	-0,68 [-0,85; -0,51] < 0,001	0,08 [0,00; 0,25] < 0,001	0,06 [0,00; 0,17] < 0,001	-0,32 [-0,50; -0,15] < 0,001
Mild	1/34 (2,94)	16/31 (51,61)	7/34 (20,59)						
Moderat	0/34 (0,00)	8/31 (25,81)	7/34 (20,59)						
Schwer	0/34 (0,00)	0/31 (0,00)	0/34 (0,00)						
PASI ≥ 20									
Jeglicher Grad	3/20 (15,00)	11/21 (52,38)	4/18 (22,22)	0,29 [0,00; 0,61] < 0,001	0,16 [0,00; 0,40] < 0,001	-0,37 [-0,64; -0,11] 0,006	0,68 [0,00; 1,60] 0,486	0,62 [0,00; 1,65] 0,464	-0,07 [-0,32; 0,18] 0,569
Mild	3/20 (15,00)	8/21 (38,10)	2/18 (11,11)						
Moderat	0/20 (0,00)	7/21 (33,33)	1/18 (5,56)						
Schwer	0/20 (0,00)	2/21 (9,52)	1/18 (5,56)						

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie Zielgröße Endpunkt	IXE	FAE	MTX	IXE vs. FAE			IXE vs. MTX		
	Pat. mit Ereignis n / N (%)	Pat. mit Ereignis n / N (%)	Pat. mit Ereignis n / N (%)	RR [95% KI] p-Wert ^a	OR [95% KI] p-Wert ^a	RD [95% KI] p-Wert ^a	RR [95% KI] p-Wert ^a	OR [95% KI] p-Wert ^a	RD [95% KI] p-Wert ^a
<p>FAE: Fumarsäureester; IXE: Ixekizumab; KI: Konfidenzintervall; MTX: Methotrexat; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; OR: Odds Ratio; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko; UE: unerwünschtes Ereignis.</p> <p>^a p-Wert wurde mittels logistischer Regression mit Termen für Behandlung und jeweilige Subgruppe sowie deren Interaktion mit Behandlung bestimmt. ^b p-Wert der Interaktion wurde mittels logistischer Regression wie unter Fussnote a bestimmt.</p>									

Hinsichtlich des Anteils der Patienten mit gastrointestinalen UE bis Woche 24 zeigte sich jeweils ein Hinweis auf eine mögliche Interaktion für den Ixekizumab vs. Fumarsäureester bzw. Methotrexat Vergleich.

4.3.1.3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Der vorliegende Abschnitt soll einen Überblick über die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen aus randomisierten kontrollierten Studien geben. Die Zusammenfassung soll Aussagen zu allen in Abschnitt 0 präsentierten Endpunkten und Subgruppenanalysen enthalten. Dabei sollen, soweit verfügbar, numerische Ergebnisse aus Meta-Analysen einschließlich Konfidenzintervallen dargestellt werden.

Fassen Sie die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen aus randomisierten kontrollierten Studien zusammen.

Die vorliegende Frühe Nutzenbewertung für Patienten des Teilanwendungsgebiets A basiert auf der Phase 3b RHBZ Studie (A 24-Week Multicenter, Randomized, Open-Label, Parallel-Group Study Comparing the Efficacy and Safety of Ixekizumab to Fumaric Acid Esters and Methotrexate in Patients with Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis Who Are Naive to Systemic Treatment) [10].

Beim Design der RHBZ Studie wurden die Anforderung des G-BA für die Frühe Nutzenbewertung berücksichtigt, insbesondere die Auswahl der ZVT (Anwendung gemäß Fachinformation) [10] sowie der geeigneten und anerkannten patientenrelevanten Endpunkte.

Da nur eine Studie im Teilanwendungsgebiet A vorlag, war die Durchführung einer Metaanalyse nicht möglich.

Die RHBZ Studie ist eine nationale, multizentrische, randomisierte, 3-armige, aktiv-kontrollierte, offene, parallele Phase 3b Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Ixekizumab im Vergleich zu Fumarsäureestern und Methotrexat bei erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Psoriasis, die für eine systemische Therapie geeignet sind und bislang keine systemische Therapie (außer Phototherapie) erhalten haben.

Die RHBZ Studie wird seit Februar 2016 an 28 Zentren in Deutschland durchgeführt.

Die Studienpopulation umfasst erwachsene Patienten (≥ 18 Jahre) mit einer seit mindestens sechs Monaten vor Baseline bestehenden mittelschweren bis schweren chronischen Plaque-Psoriasis, die bislang nicht mit einer systemischen Therapie (außer Phototherapie) behandelt wurden und die für eine systemische Therapie infrage kommen. Die Patienten mussten einen PASI Score > 10 und DLQI > 10 oder BSA > 10 und DLQI > 10 zum Screening und zu Baseline aufweisen.

Die demografischen, Baseline- sowie krankheitsspezifischen Charakteristika waren zwischen den drei Behandlungsarmen vergleichbar.

Ein Vergleich der Charakteristika der Patienten in der RHBZ Studie mit Psoriasis Patienten aus Deutschland in der PsoHealth3 Studie [65] und dem Psoriasis-Register PsoBest ergab ein

ähnliches Profil hinsichtlich der demografischen Parameter [66]. Eine Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist damit gegeben.

In Anbetracht der methodischen Qualität von Studiendesign und Studiendurchführung sowie der verblindeten Erhebung von klinischen Endpunkten wurde das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig eingestuft.

Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene wurde abhängig von der Verblindung des Endpunkterhebers als hoch oder niedrig eingestuft.

Die Frühe Nutzenbewertung erfolgte anhand patientenrelevanter Endpunkte zu den Zielgrößen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogener Lebensqualität sowie zur Sicherheit. Diese werden wie folgt getrennt nach Behandlungsarmvergleich (Ixezumab vs. Fumarsäureester und nachfolgend Ixezumab vs. Methotrexat) zusammengefasst.

Ixezumab vs. Fumarsäureester

Mortalität

Die Anzahl der Todesfälle wurde im Rahmen der Sicherheitsanalyse in der Safety Population ausgewertet.

Bis zur Dossiereinreichung verstarb kein Studienpatient.

Morbidität

Endpunkte ermittelt anhand des PASI (Ixezumab vs. Fumarsäureester)

Die Schwere der Psoriasis wurde mittels PASI erfasst, dem am häufigsten eingesetzten, validierten, klinischen Messinstrument. Der PASI Score kann Werte zwischen 0-72 (min-max) annehmen, wobei ein höherer Wert ein schwereres Krankheitsbild anzeigt.

Zu Baseline war der mittlere (SD) PASI Score in beiden Behandlungsarmen vergleichbar (IXE-Arm: 18,79 [8,25], FAE-Arm: 19,77 [8,96]).

Von Baseline bis Woche 24 nahm unter Ixezumab der mittlere PASI Score statistisch signifikant stärker ab als unter Fumarsäureestern (Differenz $\Delta = -11,75$; 95% KI [-14,31; -9,19]; $p < 0,001$).

Der Anteil der Patienten mit Erreichen eines PASI 75 in Woche 24, also eines um $\geq 75\%$ reduzierten PASI Scores im Vergleich zu Baseline, welcher den derzeit gültigen Standard für eine erfolgreiche Behandlung darstellt, war im IXE-Arm statistisch signifikant höher als im FAE-Arm (90,74% vs. 22,22%; RR = 4,08; 95% KI [2,46; 6,77]; $p < 0,001$).

Ein deutlich größerer Unterschied zugunsten von Ixezumab ergab sich für den PASI 90 (nahezu vollständige Erscheinungsfreiheit von psoriatischen Plaques): Ixezumab vs. Fumarsäureester: 79,63% vs. 9,26%; RR = 8,60; 95% KI [3,69; 20,04]; $p < 0,001$). Auch war der Anteil der Patienten mit Erreichen eines PASI 100 (vollständige Erscheinungsfreiheit von

psoriatischen Plaques entsprechend einer Remission gemäß G-BA) in Woche 24 im IXE-Arm statistisch signifikant höher als im FAE-Arm (40,74% vs. 3,70%; RR = 11,00; 95% KI [2,72; 44,50]; $p < 0,001$).

Die Ergebnisse der Responder-Analysen wurden durch Kaplan-Meier-Analysen für die Zeit bis zum erstmaligen Erreichen einer PASI-Reduktion unterstützt.

Damit zeigte sich für das Erreichen eines PASI 75, 90 und 100 jeweils ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Ixekizumab im Vergleich zu Fumarsäureestern.

In der Subgruppenauswertung zeigte sich keine fazitrelevante Effektmodifikation.

Endpunkt ermittelt anhand der betroffenen Körperoberfläche (BSA) (Ixekizumab vs. Fumarsäureester)

Während der PASI die Ausprägung der drei Plaque-Merkmale Rötung, Schichtdicke und Schuppung mit der Ausdehnung der von diesen Merkmalen betroffenen Körperoberflächen integriert, gibt der BSA allein Auskunft über das Ausmaß der betroffenen Körperoberfläche.

Zu Baseline war der mittlere (SD) prozentuale Anteil der betroffenen Körperoberfläche im IXE- und FAE-Arm vergleichbar (25,11% [16,19%] vs. 23,81% [16,34%]).

Von Baseline bis Woche 24 nahm in beiden Behandlungsarmen die von psoriatischen Plaques betroffene Körperoberfläche (BSA) ab. Die mittlere Veränderung war unter Ixekizumab statistisch signifikant größer als unter Fumarsäureestern (Differenz $\Delta = -15,38\%$; 95% KI [-19,08; -11,68]; $p < 0,001$). Die Schätzung des Hedges' g ergab -1,60 (95%KI [-2,04; -1,16]). Da die Spanne des 95% KI den Bereich zwischen -0,2 bis 0,2 nicht überdeckt, liegt ein relevanter Unterschied zugunsten von Ixekizumab vor [8].

Die Ergebnisse aus der Kovarianzanalyse wurden durch eine MMRM Analyse unterstützt.

Damit ergab sich für die Verringerung der betroffenen Körperoberfläche ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Ixekizumab im Vergleich zu Fumarsäureestern.

In der Subgruppenauswertung zeigte sich keine fazitrelevante Effektmodifikation.

Endpunkte ermittelt anhand der Juckreiz NRS (Ixekizumab vs. Fumarsäureester)

Die Juckreiz NRS ist ein verlässliches, validiertes und sensitives Messinstrument zur Selbstbeurteilung des Juckreizes, welcher anhand einer numerischen Skala (NRS) von 0 (kein Juckreiz) bis 10 (schlimmster vorstellbarer Juckreiz) erfasst wird.

Zu Baseline war der mittlere (SD) NRS Score für Juckreiz in beiden Behandlungsarmen vergleichbar (IXE-Arm: 6,57 [2,37] vs. FAE-Arm: 6,74 [2,35]).

Von Baseline bis Woche 24 war in beiden Behandlungsarmen eine Reduktion des Juckreizes zu beobachten. Die mittlere Veränderung des Juckreiz NRS Scores gegenüber Baseline war

im IXE-Arm statistisch signifikant größer als im FAE-Arm (Differenz $\Delta = -3,75$; 95% KI [-4,67; -2,83]; $p < 0,001$).

In der Itch NRS Population (allen Patienten mit einem Juckreiz NRS Score ≥ 4 zu Baseline) war der Anteil der Patienten, welche in Woche 24 eine Reduktion des NRS Scores für Juckreiz um ≥ 4 Punkte erreichten, im IXE-Arm statistisch signifikant größer als im FAE-Arm (78,26% vs. 27,66%, RR = 2,83, 95% KI [1,74; 4,60]; $p < 0,001$). Dieses Ergebnis wurde durch eine Kaplan-Meier-Analyse für die Zeit bis zum erstmaligen Erreichen einer Reduktion des NRS Scores für Juckreiz um ≥ 4 Punkte unterstützt.

Damit ergab sich hinsichtlich der Verringerung des Juckreizes ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Ixekizumab im Vergleich zu Fumarsäureestern.

In der Subgruppenauswertung zeigte sich keine fazitrelevante Effektmodifikation.

Endpunkt ermittelt anhand der Hautschmerzen VAS (Ixekizumab vs. Fumarsäureester)

Die Hautschmerzen VAS (Skin Pain VAS) ist ein Instrument zur Messung des wahrgenommen Schmerzes auf einer Skala von 0 mm (= keine Empfindung bezüglich der Schmerzen der Haut) bis 100 mm (= stärkste vorstellbare Empfindung bezüglich der Schmerzen der Haut).

Zu Baseline war der mittlere (SD) Hautschmerzen VAS Score in beiden Behandlungsarmen vergleichbar (IXE-Arm: 41,07 [27,22], FAE-Arm: 43,07 [30,78]).

Von Baseline bis Woche 24 nahm der mittlere VAS Score für Hautschmerzen in beiden Behandlungsarmen ab: In Woche 24 war im IXE-Arm die mittlere Veränderung des VAS Scores für Hautschmerzen gegenüber Baseline statistisch signifikant größer als im FAE-Arm (Differenz $\Delta = -26,62$; 95% KI [-34,69; -18,55]; $p < 0,001$). Die Schätzung des Hedges'g ergab -1,27 (95% KI [-1,70; -0,85]). Da die Spanne des 95% KI den Bereich zwischen -0,2 bis 0,2 nicht überdeckt, liegt ein relevanter Unterschied zugunsten von Ixekizumab vor. Die Ergebnisse der Kovarianzanalyse wurden durch eine MMRM Analyse unterstützt.

Damit zeigte sich für die Verringerung der Hautschmerzen ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Ixekizumab im Vergleich zu Fumarsäureestern.

In der Subgruppenauswertung zeigte sich keine fazitrelevante Effektmodifikation.

Endpunkt zur Gesichts- und Halsbeteiligung (Ixekizumab vs. Fumarsäureester)

Das Vorliegen einer Psoriasis im Bereich des Gesichts und des Halses (ja/nein) wurde im Rahmen der Erhebung der BSA durch den Prüfarzt festgestellt.

In der Face/Neck Ps Population (Patienten mit Gesichts- oder Halsbeteiligung zu Baseline) erreichte in Woche 24 im IXE-Arm ein größerer Anteil der Patienten eine Erscheinungsfreiheit von Gesicht und Hals als im FAE-Arm (81,82% vs. 26,47%; RR = 3,09; 95% KI [1,73; 5,54]), wobei der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen statistisch

signifikant war ($p < 0,001$). Dieses Ergebnis wurde durch eine Kaplan-Meier-Analyse für die Zeit bis zum erstmaligen Erreichen einer Erscheinungsfreiheit von Gesicht und Hals unterstützt.

Damit zeigte sich für das Erreichen einer Erscheinungsfreiheit im Gesicht und am Hals ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Ixekizumab im Vergleich zu Fumarsäureestern.

In der Subgruppenauswertung zeigte sich keine fazitrelevante Effektmodifikation.

Endpunkt zur Beteiligung des Genitalbereichs (Ixekizumab vs. Fumarsäureester)

Das Vorliegen einer Psoriasis im Genitalbereich (ja/nein) wurde im Rahmen der Erhebung der BSA durch den Prüfarzt festgestellt.

In Woche 24 erreichte in der Genital Ps Population (Patienten mit Genitalbeteiligung zu Baseline) im IXE-Arm ein statistisch signifikant größerer Anteil der Patienten eine Erscheinungsfreiheit im Genitalbereich als im FAE-Arm (85,00% vs. 29,17%; RR = 2,91; 95% KI [1,52; 5,58]; $p < 0,001$). Dieses Ergebnis wurde durch eine Kaplan-Meier-Analyse für die Zeit bis zum erstmaligen Erreichen einer Erscheinungsfreiheit im Genitalbereich unterstützt.

Damit zeigte sich für das Erreichen einer Erscheinungsfreiheit im Genitalbereich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Ixekizumab im Vergleich zu Fumarsäureestern.

In der Subgruppenauswertung zeigte sich keine fazitrelevante Effektmodifikation.

Endpunkte zur psoriatischen Nagelbeteiligung ermittelt anhand des NAPPA (-CLIN und -PBI) (Ixekizumab vs. Fumarsäureester)

Der validierte und etablierte NAPPA ist ein aus drei Komponenten bestehendes Messinstrument (NAPPA-CLIN, NAPPA-PBI und NAPPA-QoL).

Der NAPPA-CLIN ist ein klinischer Score zur Beurteilung des Nagelbefalls und nimmt Werte zwischen 0 (kein Nagelbefall) bis 32 (schlimmster Nagelbefall) an.

Zu Baseline war der mittlere (SD) NAPPA-CLIN Score in der Nail Ps Population (Patienten mit psoriatischer Nagelbeteiligung zu Baseline) in beiden Behandlungsarmen vergleichbar (10,17 [5,94], FAE-Arm: 13,89 [9,37]).

In Woche 24 zeigte sich in beiden Behandlungsarmen eine Abnahme des mittleren NAPPA-CLIN Scores für psoriatische Nagelbeteiligung gegenüber Baseline. Im IXE-Arm war die mittlere Veränderung des NAPPA-CLIN Scores statistisch signifikant größer als im FAE-Arm (Differenz $\Delta = -6,43$; 95% KI [-8,80; -4,07]; $p < 0,001$). Die Schätzung des Hedges' g ergab -1,39 (95% KI [-1,95; -0,84]). Da die Spanne des 95% KI den Bereich zwischen -0,2 bis 0,2 nicht überdeckt, liegt ein relevanter Unterschied zugunsten von Ixekizumab vor [8]. Die Ergebnisse aus der Kovarianzanalyse wurden durch eine MMRM Analyse unterstützt.

Der NAPPA-PBI ist ein vom Patienten auszufüllender zweiteiliger Fragebogen zur Erhebung des patientenrelevanten Therapienutzens in Bezug auf die psoriatische Nagelbeteiligung; er nimmt Werte zwischen 0 (kein Nutzen) und 4 (höchstmöglicher Nutzen) an.

In der Nail Ps Population war in Woche 24 der mittlere NAPPA-PBI im IXE-Arm statistisch signifikant höher als im FAE-Arm (3,02 [0,33] vs. 1,03 [0,46]; $p = 0,002$). Die Behandlungsarm-Differenz betrug 1,99 (95% KI [0,83; 3,15]). Die Schätzung des Hedges' g ergab 1,57 (95% KI [0,58; 2,56]). Da die Spanne des 95% KI den Bereich zwischen -0,2 bis 0,2 nicht überdeckt, liegt ein relevanter Unterschied zugunsten von Ixekizumab vor [8]. Die Ergebnisse aus der Kovarianzanalyse wurden durch eine MMRM Analyse unterstützt.

In der Subgruppenauswertung zeigte sich keine fazitrelevante Effektmodifikation.

Endpunkt zum patientenrelevanten Therapienutzen ermittelt anhand des PBI (Ixekizumab vs. Fumarsäureester)

Der PBI ist ein validierter, durch den Patienten selbst auszufüllender, zweiteiliger Fragebogen zum patientenrelevanten Therapienutzen und nimmt Werte zwischen 0 (kein patientenrelevanter Therapienutzen) und 4 (maximal möglicher patientenrelevanter Therapienutzen) an.

In Woche 24 waren für jede der Domänen des PBI einschließlich des PBI Gesamtscores die Mittelwerte im IXE-Arm statistisch signifikant höher als im FAE-Arm, indikativ für ein weitergehendes Erreichen eines patientenrelevanten Therapienutzens unter Ixekizumab. Der Behandlungsarm-Unterschied für den PBI Gesamtscore war Differenz $\Delta = 1,09$; 95% KI [0,42; 1,75]; $p = 0,002$.

In Woche 24 war der Anteil der Patienten mit Erreichen eines patientenrelevanten minimalen Therapienutzens (PBI Gesamtscore ≥ 1) im IXE-Arm statistisch signifikant höher als im FAE-Arm (55,56% vs. 25,93%; RR = 2,14; 95% KI [1,29; 3,57]; $p = 0,003$). Dieses Ergebnis wurde durch eine Kaplan-Meier-Analyse für die Zeit bis zum erstmaligen Erreichen eines PBI Gesamtscores ≥ 1 unterstützt: Der Effektschätzer der HR war gleichgerichtet zum Effektschätzer des RR.

Damit zeigte sich für das Erreichen eines patientenrelevanten minimalen Therapienutzens in Woche 24 ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Ixekizumab im Vergleich zu Fumarsäureestern.

In der Subgruppenauswertung zeigte sich keine fazitrelevante Effektmodifikation.

Endpunkt zum Gesundheitszustand ermittelt anhand der EQ-5D VAS (Ixezumab vs. Fumarsäureester)

Der EQ-5D ist ein etablierter, validierter, generischer, vom Patienten selbst auszufüllender Fragebogen zur Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Die Bewertung des Gesundheitsstatus erfolgt anhand einer VAS (0-100 mm), wobei ein höherer Wert einen besseren Gesundheitszustand widerspiegelt.

Zu Baseline war der mittlere (SD) EQ-5D VAS Score im IXE- und FAE-Arm vergleichbar (64,74 [20,21] vs. 64,69 [26,06]).

In Woche 24 zeigte sich in beiden Behandlungsarmen eine Zunahme des mittleren EQ-5D VAS Scores, indikativ für eine Verbesserung des Gesundheitszustands. Es bestand ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen zugunsten von Ixezumab (Differenz $\Delta = 10,82$; 95% KI [4,07; 17,58]; $p = 0,002$). Die Schätzung des Hedges' g ergab 0,63 (95% KI [0,23; 1,03]). Da die Spanne des 95% KI den Bereich zwischen -0,2 bis 0,2 nicht überdeckt, liegt ein relevanter Unterschied zugunsten von Ixezumab vor [8].

Damit zeigte sich für die Verbesserung des Gesundheitszustands ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Ixezumab gegenüber Fumarsäureester.

In der Subgruppenauswertung zeigte sich keine fazitrelevante Effektmodifikation.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität***Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität ermittelt anhand des SF-36 (Ixezumab vs. Fumarsäureester)***

Der SF 36 ist ein validierter, generischer Patientenfragebogen mit acht Domänen, die in zwei übergeordnete Summenscores, der körperlichen Gesundheit (PCS) und der psychischen Gesundheit (MCS), zusammengefasst werden. Insgesamt kann eine Punktzahl zwischen 0 und 100 Punkten erreicht werden, wobei höhere Werte eine bessere Lebensqualität anzeigen.

Zu Baseline betrug der mittlere (SD) PCS Score 47,13 (8,48) im IXE-Arm und 48,37 (8,54) im FAE-Arm und war damit zwischen den Behandlungsarmen vergleichbar. Auch der mittlere (SD) MCS Score war zwischen dem IXE-Arm und FAE-Arm ähnlich (44,72 [10,49] vs. 45,94 [12,48]).

Von Baseline bis Woche 24 war der Anstieg des mittleren Scores für fünf der acht Domänen des SF-36 unter Ixezumab statistisch signifikant höher als unter Fumarsäureester, indikativ für eine größere Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität unter Ixezumab. Eine Ausnahme stellten hier die drei Domänen körperliche Rollenfunktion, psychisches Wohlbefinden und Vitalität dar, bei denen ein numerisch höherer Wert ohne statistische Signifikanz erreicht wurde. Dies spiegelte sich auch in den statistisch signifikanten Behandlungsarm-Differenzen in den PCS und MCS Summenscores zugunsten von

Ixekizumab wider: Für den PCS betrug die Differenz $\Delta = 3,88$; 95% KI [0,80; 6,96]; $p = 0,014$ und für den MCS betrug die Differenz $\Delta = 3,74$; 95% KI [0,67; 6,80]; $p = 0,017$.

In Woche 24 zeigte im IXE-Arm ein statistisch signifikant größerer Anteil der Patienten eine Verbesserung in den PCS ($\geq 2,5$) und MCS ($\geq 3,0$) Scores als im FAE-Arm (PCS: 51,85% vs. 14,81%; RR = 3,50; 95% KI [1,76; 6,97]; $p < 0,001$; MCS ($\geq 3,0$): 55,56% vs. 20,37%; RR = 2,73; 95% KI [1,53; 4,87]; $p < 0,001$). Die Kaplan-Meier-Analyse ergab konsistente Ergebnisse zur Responder-Analyse, welche einen Vorteil für Ixekizumab gegenüber Fumarsäureestern zeigte: Der Effektschätzer des HR war gleichgerichtet zum Effektschätzer des RR.

Somit zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil hinsichtlich einer klinisch relevanten Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität in den beiden SF-36 Summenscores PCS und MCS zugunsten von Ixekizumab gegenüber Fumarsäureester.

In der Subgruppenauswertung zeigte sich keine fazitrelevante Effektmodifikation.

Endpunkte zur krankheitsspezifischen gesundheitsbezogenen Lebensqualität ermittelt anhand des DLQI (Ixekizumab vs. Fumarsäureester)

Der DLQI ist ein krankheitsspezifischer, validierter Patientenfragebogen mit sechs Domänen und nimmt Werte zwischen 0 (keine Beeinträchtigung) bis 30 (sehr starke Beeinträchtigung) an.

Zu Baseline war der mittlere (SD) DLQI Total Score im IXE- und FAE-Arm vergleichbar (15,13 [4,73] vs. 16,39 [6,20]).

In Woche 24 zeigten sich im IXE-Arm für jede der sechs Domänen des DLQI und für den DLQI Total Score eine statistisch signifikant höhere Reduktion der mittleren Scores als im FAE-Arm, indikativ für eine größere Verbesserung der krankheitsspezifischen gesundheitsbezogenen Lebensqualität unter Ixekizumab: Der Behandlungsarm-Unterschied (Differenz Δ) im DLQI Total Score betrug -7,71 (95% KI [-9,83; -5,60]; $p < 0,001$).

In Woche 24 war der Anteil der Patienten mit Erreichen eines DLQI 0 oder 1 im IXE-Arm statistisch signifikant größer als im FAE-Arm (62,96% vs. 14,81%; RR = 4,25; 95% KI [2,17; 8,32]; $p < 0,001$). Dieses Ergebnis wurde durch eine Kaplan-Meier-Analyse für die Zeit bis zum erstmaligen Erreichen nicht oder kaum beeinträchtigter krankheitsspezifischer gesundheitsbezogener Lebensqualität unterstützt.

Somit ergab sich für das Erreichen nicht oder kaum beeinträchtigter krankheitsspezifischer gesundheitsbezogener Lebensqualität ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Ixekizumab im Vergleich zu Fumarsäureestern.

In der Subgruppenauswertung zeigte sich keine fazitrelevante Effektmodifikation.

Endpunkte zur krankheitsspezifischen gesundheitsbezogenen Lebensqualität ermittelt anhand des NAPPA-QoL (Ixekizumab vs. Fumarsäureester)

Der Nail Assessment in Psoriasis and Psoriatic Arthritis (NAPPA)-QoL ist eine Komponente des dreiteiligen NAPPA Instruments und nimmt Werte zwischen 0 und 4 an, wobei höhere Werte eine stärkere Beeinträchtigung der krankheitsspezifischen gesundheitsbezogenen Lebensqualität anzeigen

Zu Baseline war der mittlere (SD) NAPPA-QoL Global Score im IXE- und FAE-Arm vergleichbar (1,32 [0,89] vs. 1,58 [1,16]).

In Woche 24 wurden im IXE-Arm statistisch signifikant größere Reduktionen der mittleren Scores für jede der drei NAPPA-QoL Domänen im Vergleich zum FAE-Arm beobachtet, was sich auch in einem statistisch signifikanten Behandlungsarm-Unterschied im NAPPA-QoL Global Score niederschlug: Differenz $\Delta = -0,72$ (95% KI [-1,05; -0,40]; $p < 0,001$). Die Schätzung des zugehörigen Hedges' g ergab -1,12 (95% KI [-1,66; -0,59]). Da die Spanne des 95% KI den Bereich zwischen -0,2 bis 0,2 nicht überdeckt, liegt ein relevanter Unterschied zugunsten von Ixekizumab vor. Die Ergebnisse aus der Kovarianzanalyse wurden durch eine MMRM Analyse unterstützt.

Somit ergab sich für die Verbesserung der krankheitsspezifischen gesundheitsbezogenen Lebensqualität im NAPPA-QoL Global Score ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Ixekizumab im Vergleich zu Fumarsäureestern.

In der Subgruppenauswertung zeigte sich keine fazitrelevante Effektmodifikation.

Sicherheit***Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen (Ixekizumab vs. Fumarsäureester)***

Die gesamte Expositionszeit der Patienten mit Studienmedikation betrug im IXE-Arm 24,22 Patientenjahre und im FAE-Arm 14,90 Patientenjahre. Daher war die Behandlungszeit im IXE-Arm länger als im FAE-Arm und führt zu einer Verzerrung der Ergebnisse zur Sicherheit zugunsten von Fumarsäureestern.

Bis zum Auswertungszeitpunkt in Woche 24 waren die Anteile der Patienten mit UE und mit SUE im IXE-Arm numerisch kleiner als im FAE-Arm, ohne dass die Behandlungsarm-Unterschiede statistische Signifikanz erreichten (UE: 85,20% vs. 88,50%; RR = 0,96; 95% KI [0,83; 1,12]; $p = 0,776$; und SUE: 1 Patient [1,90%] vs. 2 Patienten [3,80%]; RR = 0,48; 95% KI [0,05; 5,15]; $p = 0,614$).

Der Anteil der Patienten, die die Behandlung wegen UE abbrachen, war mit 3,70% (2 Patienten) der Patienten im IXE-Arm statistisch signifikant niedriger als mit 38,50% (20 Patienten) der Patienten im FAE-Arm (RR = 0,10; 95% KI [0,02; 0,39]; $p < 0,001$).

Nach Korrektur für die unterschiedlichen Expositionszeiten wurde ein statistisch signifikanter Unterschied in den adjustierten Inzidenzraten der UE gemäß des Ratenquotienten

Ixekizumab/Fumarsäureester zugunsten von Ixekizumab nachgewiesen (0,4401; 95% KI [0,3372; 0,5743]; $p < 0,0001$).

In der Subgruppenauswertung zeigte sich keine fazitrelevante Effektmodifikation.

Hohe Abbruchraten bis zu 40% aufgrund von UE unter Fumarsäureestern sind gemäß Erfahrungen aus der klinischen Praxis und Berichten aus der Literatur zu erwarten [71]. So zeigte die aktuell publizierte BRIDGE-Studie [72] eine Abbruchrate von etwa 25%. Auch eine Studie an einem deutschen Universitätsklinikum beschreibt ein 1-Jahres Drug-Survival von 46%, entsprechend einer Abbruchrate von 54%. Dabei erfolgten 42% der Abbrüche in der Studie aufgrund von Nebenwirkungen, 21% aufgrund fehlender Wirksamkeit [73].

Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse (AESI)/konsolidierten Begriffen (Ixekizumab vs. Fumarsäureester)

Von den prädefinierten AESI/konsolidierten Begriffen jeglichen Grades wurden folgende Ereignisse mit einer Häufigkeit ≥ 4 Patienten in jeglichem Behandlungsarm beobachtet (IXE- vs. FAE-Arm; mit absteigender Häufigkeit im IXE-Arm): Infektionen (55,56% vs. 26,92%); Reaktionen an der Injektionsstelle (16,67% vs. 0%), gastrointestinale UE (7,41% vs. 63,46%), hepatische Ereignisse (1,85% vs 11,54%) und Cytopenien (1,85% vs. 11,54%).

Statistisch signifikante Behandlungsarm-Unterschiede wurden erwartungsgemäß für Reaktionen an der Injektionsstelle zuungunsten von Ixekizumab im Vergleich zu Fumarsäureestern beobachtet (RD = 0,17, 95% KI [0,07; 0,27]; $p = 0,003$), da bei der oralen Anwendung der Fumarsäureester diese Art des UE nicht auftritt. Die Mehrheit der Ereignisse war in der Ausprägung mild und traten vor allem zu Beginn der Behandlung auf [11].

Gastrointestinale UE traten bei einem statistisch signifikant kleineren Anteil der Patienten im IXE-Arm als im FAE-Arm auf (RR = 0,12; 95% KI [0,04; 0,31]; $p < 0,001$). Im IXE-Arm wurden ausschließlich milde gastrointestinale UE beobachtet, dagegen zeigte im FAE-Arm ca. die Hälfte der Patienten ein moderates bzw. schweres Ereignis.

Gastrointestinale Nebenwirkungen stellen ein bekanntes UE unter der Therapie mit Fumarsäureestern dar. Sie kommen bei bis zu 60% der Patienten vor, vor allem in den ersten Wochen der Therapie. Diese sind u.a. die häufigsten UE unter der Therapie mit Fumarsäureestern. Um diese Nebenwirkungen zu reduzieren, wird die Dosierung von Fumarsäureestern zu Beginn der Therapie schrittweise erhöht [16].

Infektionen traten statistisch signifikant häufiger im IXE-Arm als im FAE-Arm auf (RR = 2,06, 95% KI [1,24; 3,43]; $p = 0,003$), waren jedoch überwiegend milder Ausprägung und können durch die längere Exposition unter Ixekizumab weitgehend erklärt werden: Nach Korrektur für die unterschiedlichen Expositionszeiten mittels Poisson-Regression konnte kein statistisch signifikanter Unterschied in den Infektionsraten festgestellt werden (Ratenquotient [Ixekizumab vs. Fumarsäureester]: 1,2304; 95% KI [0,7459; 2,0296]; $p = 0,4169$).

Allergische Reaktionen/Überempfindlichkeitsreaktionen, cerebro-, kardiovaskuläre Ereignisse, Depression und nephrologische UE traten mit einer Häufigkeit < 4 Patienten in jeglichem Behandlungsarm auf und wurden aufgrund der geringen Fallzahlen für die Ableitung des Zusatznutzens nicht weiter berücksichtigt.

Bis zum Auswertungszeitpunkt in Woche 24 traten bei keinem Patienten maligne Tumorerkrankungen, interstitielle Lungenerkrankung, Morbus Crohn oder Colitis ulcerosa auf.

Zusammenfassend ergaben sich hinsichtlich der Behandlungsabbrüche wegen UE und gastrointestinalen UE statistisch signifikante Vorteile zugunsten von Ixekizumab gegenüber Fumarsäureester. Für Reaktionen an der Injektionsstelle zeigte sich ein statistisch signifikanter Effekt zuungunsten von Ixekizumab gegenüber Fumarsäureestern, wobei für die Frühe Nutzenbewertung die überwiegend milde und vorübergehende Natur dieser Ereignisse berücksichtigt werden muss. Hinsichtlich Infektionen zeigte sich ebenfalls ein statistisch signifikanter Nachteil für Ixekizumab, welcher nach Adjustierung für die unterschiedlichen Expositionszeiten zwischen den Behandlungsarmen nicht auftrat.

In der Subgruppenauswertung zeigte sich keine fazitrelevante Effektmodifikation.

Ixekizumab vs. Methotrexat

Mortalität

Die Anzahl der Todesfälle wurden im Rahmen der Sicherheitsanalyse in der Safety Population ausgewertet.

Bis zur Dossiereinreichung verstarb kein Studienpatient.

Morbidität

Endpunkte ermittelt anhand des PASI (Ixekizumab vs. Methotrexat)

Die Schwere der Psoriasis wurde mittels PASI erfasst, dem am häufigsten eingesetzten, validierten, klinischen Messinstrument. Der PASI Score kann Werte zwischen 0-72 (min-max) annehmen, wobei ein höherer Wert ein schwereres Krankheitsbild anzeigt.

Zu Baseline war der mittlere (SD) PASI Score im IXE- und MTX-Arm vergleichbar (18,79 [8,25] vs. 17,77 [7,05]).

Von Baseline bis Woche 24 nahm unter Ixekizumab der mittlere PASI Score numerisch stärker ab als unter Methotrexat, ohne jedoch statistische Signifikanz zu erreichen (Differenz $\Delta = -2,07$; 95% KI [-4,61; 0,46]; $p = 0,108$).

Der Anteil der Patienten mit Erreichen eines PASI 75 in Woche 24, also eines um $\geq 75\%$ reduzierten PASI Scores im Vergleich zu Baseline, welcher den derzeit gültigen Standard für eine erfolgreiche Behandlung darstellt, war im IXE-Arm statistisch signifikant höher als im MTX-Arm (90,74% vs. 70,37%; RR = 1,29, 95% KI [1,06; 1,56]; $p = 0,014$).

Ein deutlich größerer Unterschied zugunsten von Ixekizumab ergab sich für den PASI 90 (nahezu vollständige Erscheinungsfreiheit von psoriatischen Plaques): Ixekizumab vs. Methotrexat: 79,63% vs. 38,89%; RR = 2,05; 95% KI [1,43; 2,94]; $p < 0,001$. Auch war der Anteil der Patienten mit Erreichen eines PASI 100 (vollständige Erscheinungsfreiheit von psoriatischen Plaques) in Woche 24 im IXE-Arm statistisch signifikant höher als im MTX-Arm (40,74% vs. 12,96%; RR = 3,14, 95% KI [1,47; 6,74]; $p = 0,002$).

Die Ergebnisse der Responder-Analysen wurden durch entsprechende Kaplan-Meier-Analysen für die Zeit bis zum erstmaligen Erreichen einer PASI-Reduktion unterstützt.

Damit zeigte sich für das Erreichen eines PASI 75, 90 und 100 jeweils ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Ixekizumab im Vergleich zu Methotrexat.

In der Subgruppenauswertung zeigte sich keine fazitrelevante Effektmodifikation.

Endpunkte ermittelt anhand der betroffenen Körperoberfläche (BSA) (Ixekizumab vs. Methotrexat)

Während der PASI die Ausprägung der drei Plaque-Merkmale Rötung, Schichtdicke und Schuppung mit der Ausdehnung der von diesen Merkmalen betroffenen Körperoberflächen integriert, gibt die BSA allein Auskunft über das Ausmaß der betroffenen Körperoberfläche.

Zu Baseline war der mittlere (SD) prozentuale Anteil der betroffenen Körperoberfläche im IXE- und MTX-Arm vergleichbar (25,11% [16,19%] vs. 25,28% [15,44%]).

Von Baseline bis Woche 24 nahm in beiden Behandlungsarmen die von psoriatischen Plaques betroffene Körperoberfläche ab. Die mittlere Veränderung in Woche 24 war unter Ixekizumab numerisch größer als unter Methotrexat (Differenz $\Delta = -2,18$; 95% KI [-5,85; 1,48]), wobei jedoch der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen statistisch nicht signifikant war ($p = 0,241$).

In der Subgruppenauswertung zeigte sich keine fazitrelevante Effektmodifikation.

Endpunkte ermittelt anhand der Juckreiz NRS (Ixekizumab vs. Methotrexat)

Die Juckreiz NRS ist ein verlässliches, validiertes und sensitives Messinstrument zur Selbstbeurteilung des Juckreizes, welcher anhand einer numerischen Skala (NRS) von 0 (kein Juckreiz) bis 10 (schlimmster vorstellbarer Juckreiz) erfasst wird.

Zu Baseline war der mittlere (SD) NRS Score für Juckreiz in beiden Behandlungsarmen vergleichbar (IXE-Arm: 6,57 [2,37], MTX-Arm: 6,94 [2,61]).

Von Baseline bis Woche 24 war sich in beiden Behandlungsarmen eine Reduktion des Juckreizes zu beobachten: Die mittlere Veränderung des Juckreiz NRS Scores gegenüber Baseline war im IXE-Arm numerisch größer als im MTX-Arm (Differenz $\Delta = -0,84$; 95% KI [-1,75; 0,06]), ohne jedoch statistische Signifikanz zu erreichen ($p = 0,068$).

In der Itch NRS Population (Patienten mit einem Juckreiz NRS Score von ≥ 4 zu Baseline) war der Anteil der Patienten, welche in Woche 24 eine Reduktion des NRS Scores für Juckreiz um ≥ 4 Punkte erreichten, im IXE- und im MTX-Arm identisch (jeweils 78,26%). Die Time-to-event-Analyse zeigte einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten von Ixekizumab gegenüber Methotrexat.

In der Subgruppenauswertung zeigte sich keine fazitrelevante Effektmodifikation.

Endpunkte ermittelt anhand der Hautschmerzen VAS (Ixekizumab vs. Methotrexat)

Die Hautschmerzen VAS (Skin Pain VAS) ist ein Instrument zur Messung des wahrgenommen Schmerzes auf einer Skala von 0 mm (= keine Empfindung bezüglich der Schmerzen der Haut) bis 100 mm (= stärkste vorstellbare Empfindung bezüglich der Schmerzen der Haut).

Zu Baseline war der mittlere (SD) Hautschmerzen VAS Score in beiden Behandlungsarmen vergleichbar (IXE-Arm: 41,07 [27,22] vs. MTX-Arm: 47,11 [26,86]).

Von Baseline bis Woche 24 nahm der mittlere VAS Score für Hautschmerzen im IXE-Arm stärker ab als im MTX-Arm, wobei der Behandlungsarm-Unterschied nicht statistisch signifikant war (Differenz $\Delta = -5,54$; 95% KI [-13,56; 2,48]; $p = 0,175$).

In der Subgruppenauswertung zeigte sich keine fazitrelevante Effektmodifikation.

Endpunkt zur Gesichts- und Halsbeteiligung (Ixekizumab vs. Methotrexat)

Das Vorliegen einer Psoriasis im Bereich des Gesichts und des Halses (ja/nein) wurde im Rahmen der Erhebung der BSA durch den Prüfarzt festgestellt.

In der Face/Neck Ps Population (Patienten mit Gesichts- oder Halsbeteiligung zu Baseline) erreichte in Woche 24 unter Ixekizumab ein numerisch größerer Anteil der Patienten eine Erscheinungsfreiheit von Gesicht und Hals als unter Methotrexat ohne statistisch signifikant zu sein (81,82% vs. 66,67%; RR = 1,23; 95% KI [0,93; 1,63]; $p = 0,179$). Eine Kaplan-Meier-Analyse für die Zeit bis zum erstmaligen Erreichen einer Erscheinungsfreiheit von Gesicht und Hals zeigte einen signifikanten Behandlungsarm-Unterschied.

In der Subgruppenauswertung zeigte sich keine fazitrelevante Effektmodifikation.

Endpunkt zur Beteiligung des Genitalbereichs (Ixekizumab vs. Methotrexat)

Das Vorliegen einer Psoriasis im Genitalbereich (ja/nein) wurde im Rahmen der Erhebung der BSA durch den Prüfarzt festgestellt.

In Woche 24 erreichte in der Genital Ps Population (Patienten mit Genitalbeteiligung zu Baseline) unter Ixekizumab ein numerisch größerer Anteil der Patienten eine Erscheinungsfreiheit im Genitalbereich als unter Methotrexat (85,00% vs. 75,00%; RR = 1,13; 95% KI [0,84; 1,52]), wobei der Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen nicht statistisch signifikant war ($p = 0,477$).

In der Subgruppenauswertung zeigte sich keine fazitrelevante Effektmodifikation.

Endpunkte zur psoriatischen Nagelbeteiligung ermittelt anhand des NAPPA (Ixekizumab vs. Methotrexat)

Der validierte und etablierte NAPPA ist ein aus drei Komponenten bestehendes Messinstrument (NAPPA-CLIN, NAPPA-PBI und NAPPA-QoL).

Der NAPPA-CLIN ist ein klinischer Score zur Beurteilung des Nagelbefalls und nimmt Werte zwischen 0 (kein Nagelbefall) und 32 (schlimmster Nagelbefall) an.

Zu Baseline war der mittlere (SD) NAPPA-CLIN Score in der Nail Ps Population (Patienten mit psoriatischer Nagelbeteiligung zu Baseline) in beiden Behandlungsarmen vergleichbar (IXE-Arm: 10,17 [5,94], MTX-Arm: 9,50 [7,44]).

In Woche 24 zeigte sich in beiden Behandlungsarmen eine Abnahme des mittleren NAPPA-CLIN Scores für psoriatische Nagelbeteiligung gegenüber Baseline. Im IXE-Arm war die mittlere Veränderung des NAPPA-CLIN Scores statistisch signifikant größer als im MTX-Arm (Differenz $\Delta = -3,17$; 95% KI [-5,60; -0,74]; $p = 0,011$). Da die Spanne des 95% KI des Hedges' g den Bereich zwischen -0,2 bis 0,2 teilweise überlappt, kann ein irrelevanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen nicht ausgeschlossen werden. Die Ergebnisse aus der Kovarianzanalyse wurden durch eine MMRM Analyse unterstützt.

Der NAPPA-PBI ist ein vom Patienten auszufüllender zweiteiliger Fragebogen zur Erhebung des patientenrelevanten Therapienutzens in Bezug auf die psoriatische Nagelbeteiligung; er nimmt Werte zwischen 0 (kein Nutzen) und 4 (höchstmöglicher Nutzen) an.

In der Nail Ps Population war der mittlere NAPPA-PBI im IXE-Arm in Woche 24 statistisch signifikant höher als im MTX-Arm (Differenz $\Delta = 1,70$; 95% KI [0,54; 2,86]; $p = 0,006$). Die Schätzung des Hedges' g ergab 1,34 (95% KI [0,38; 2,30]). Da die Spanne des 95% KI den Bereich zwischen -0,2 bis 0,2 nicht überdeckt, liegt ein relevanter Unterschied zugunsten von Ixekizumab vor. Die Ergebnisse aus der Kovarianzanalyse wurden durch eine MMRM Analyse unterstützt.

In der Subgruppenauswertung zeigte sich keine fazitrelevante Effektmodifikation.

Endpunkt zum patientenrelevanten Therapienutzen ermittelt anhand des PBI (Ixekizumab vs. Methotrexat)

Der PBI ist ein validierter, durch den Patienten selbst auszufüllender, zweiteiliger Fragebogen zum patientenrelevanten Therapienutzen und nimmt Werte zwischen 0 (kein patientenrelevanter Therapienutzen) bis 4 (maximal möglicher patientenrelevanter Therapienutzen) an.

In Woche 24 waren für drei von fünf Domänen des PBI und für den PBI Gesamtscore im IXE-Arm die Mittelwerte statistisch signifikant höher als im MTX-Arm. Eine Ausnahme stellten hier die Domänen Verminderung der Beeinträchtigungen während der Behandlung

und Zuversicht auf Heilung dar, bei denen ein numerisch höherer Wert ohne statistische Signifikanz erreicht wurde. Der Behandlungsarm-Unterschied für den PBI Gesamtscore war Differenz $\Delta = 0,75$ (95% KI [0,15; 1,36]; $p = 0,015$).

In Woche 24 war der Anteil der Patienten mit Erreichen eines patientenrelevanten minimalen Therapienutzens (PBI Gesamtscore ≥ 1) im IXE-Arm numerisch höher als im MTX-Arm, jedoch statistisch nicht signifikant (55,56% vs. 46,30%; RR = 1,20; 95% KI [0,83; 1,74]; $p = 0,442$).

In der Subgruppenauswertung zeigte sich keine fazitrelevante Effektmodifikation.

Endpunkt zum Gesundheitszustand ermittelt anhand der EQ-5D VAS (Ixekizumab vs. Methotrexat)

Der EQ-5D ist ein etablierter, validierter generischer, vom Patienten selbst auszufüllender Fragebogen zur Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Die Bewertung des Gesundheitsstatus erfolgt anhand einer VAS (0-100 mm), wobei ein höherer Wert einen besseren Gesundheitszustand widerspiegelt.

Zu Baseline war der mittlere (SD) EQ-5D VAS Score in beiden Behandlungsarmen vergleichbar mit 64,74 (20,21) im IXE-Arm und 64,38 (20,14) im MTX-Arm.

In Woche 24 zeigte sich in beiden Behandlungsarmen eine Zunahme des mittleren EQ-5D VAS Scores, indikativ für eine Verbesserung des Gesundheitszustands. Es bestand ein numerischer Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen zugunsten von Ixekizumab ohne statistisch signifikant zu sein (Differenz $\Delta = 2,99$; 95% KI [-3,69; 9,68]; $p = 0,378$).

In der Subgruppenauswertung zeigte sich keine fazitrelevante Effektmodifikation.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität ermittelt anhand des SF-36 (Ixekizumab vs. Methotrexat)

Der SF 36 ist ein validierter, generischer Patientenfragebogen mit acht Domänen, die in zwei übergeordneten Summenscores, der körperlichen Gesundheit (PCS) und der psychischen Gesundheit (MCS), zusammengefasst werden. Insgesamt kann eine Punktzahl zwischen 0 und 100 Punkten erreicht werden, wobei höhere Werte eine bessere Lebensqualität anzeigen.

Zu Baseline betrug der mittlere (SD) PCS Score 47,13 (8,48) im IXE-Arm und 47,43 (9,26) im MTX-Arm und war damit zwischen den Behandlungsarmen vergleichbar. Auch der mittlere (SD) MCS Score war zwischen dem IXE-Arm und MTX-Arm ähnlich (44,72 [10,49] vs. 41,61 [11,36]).

Von Baseline bis Woche 24 zeigten sich numerisch größere Verbesserungen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität in vier von acht Domänen unter Ixekizumab sowie in den PCS und MCS Summenscores, es zeigten sich jedoch keine signifikanten Behandlungsarm-Unterschiede im Vergleich zu Methotrexat.

In Woche 24 zeigten sich keine statistisch signifikanten Behandlungsarm-Unterschiede hinsichtlich des Anteils der Patienten mit einer Verbesserung im PCS ($\geq 2,5$) und MCS ($\geq 3,0$) (jeweils Ixekizumab vs. Methotrexat: PCS: 51,85% vs. 50,00%, RR = 1,04; 95% KI [0,72; 1,50]; p = 1,000; MCS: 55,56% vs. 59,26%, RR = 0,94, 95% KI [0,68; 1,30]; p = 0,846).

In der Subgruppenauswertung zeigte sich keine fazitrelevante Effektmodifikation.

Endpunkte zur krankheitsspezifischen gesundheitsbezogenen Lebensqualität ermittelt anhand des DLQI (Ixekizumab vs. Methotrexat)

Der DLQI ist ein krankheitsspezifischer, validierter Patientenfragebogen mit sechs Domänen und nimmt Werte zwischen 0 (keine Beeinträchtigung) bis 30 (sehr starke Beeinträchtigung) an.

Zu Baseline war der mittlere (SD) DLQI Total Score im IXE- und MTX-Arm vergleichbar (15,13 [4,73] vs. 16,65 [5,27]).

In Woche 24 waren im IXE-Arm für keine der sechs Domänen des DLQI und für den DLQI Total Score die Unterschiede in der mittleren Veränderung gegenüber Baseline statistisch signifikant größer als im MTX-Arm (DLQI Total Score: Differenz $\Delta = -0,28$; 95% KI [-2,41; 1,85]; p = 0,796).

In Woche 24 war der Anteil der Patienten mit Erreichen eines DLQI 0 oder 1 im IXE-Arm statistisch signifikant höher als im MTX-Arm (62,96% vs. 37,04%; RR = 1,70; 95% KI [1,14; 2,54]; p = 0,012). Dieses Ergebnis wurde durch eine Kaplan-Meier-Analyse für die Zeit bis zum erstmaligen Erreichen nicht oder kaum beeinträchtigter krankheitsspezifischer gesundheitsbezogener Lebensqualität unterstützt.

Somit zeigte sich für das Erreichen nicht oder kaum beeinträchtigter krankheitsspezifischer gesundheitsbezogener Lebensqualität in Woche 24 ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Ixekizumab im Vergleich zu Methotrexat.

In der Subgruppenauswertung zeigte sich keine fazitrelevante Effektmodifikation.

Endpunkt zur krankheitsspezifischen gesundheitsbezogenen Lebensqualität ermittelt anhand des NAPPA-QoL (Ixekizumab vs. Methotrexat)

Der Nail Assessment in Psoriasis and Psoriatic Arthritis (NAPPA)-QoL ist eine Komponente des dreiteiligen NAPPA Instruments und nimmt Werte zwischen 0 und 4 an, wobei höhere Werte eine stärkere Beeinträchtigung der krankheitsspezifischen gesundheitsbezogenen Lebensqualität anzeigen.

Zu Baseline war der mittlere (SD) NAPPA-QoL Global Score im IXE- und MTX-Arm vergleichbar (1,32 [0,89] vs. 1,15 [1,06]).

In Woche 24 zeigte sich unter Ixekizumab eine numerisch größere Reduktion des mittleren NAPPA-QoL Global Scores als unter Methotrexat, ohne statistische Signifikanz zu erreichen

(Differenz $\Delta = -0,31$; 95% KI [-0,65; 0,02]; $p = 0,066$). In der MMRM Sensitivitätsanalyse zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Ixekizumab.

**In der Subgruppenauswertung zeigte sich keine fazitrelevante Effektmodifikation.
Sicherheit**

Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen (Ixekizumab vs. Methotrexat)

Die gesamte Expositionszeit der Patienten betrug im IXE-Arm 24,22 Patientenjahre und im MTX-Arm 23,47 Patientenjahre.

Bis zum Auswertungszeitpunkt in Woche 24 waren die Anteile der Patienten mit UE, SUE und Abbruch der Behandlung wegen UE im IXE- und MTX-Arm vergleichbar (UE: RR = 1,03; 95% KI [0,87; 1,22]; $p = 0,795$; SUE: RR = 0,96; 95% KI [0,06; 15,00]; $p > 0,999$; Abbruch der Behandlung wegen UE: RR = n.e.; RD = 0,04; 95% KI [-0,01; 0,09]; $p = 0,495$).

Auch nach Korrektur für die unterschiedlichen Expositionszeiten wurde kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen dem IXE- und MTX-Arm gefunden.

In der Subgruppenauswertung zeigte sich keine fazitrelevante Effektmodifikation.

Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse (AESI)/konsolidierten Begriffen (Ixekizumab vs. Methotrexat)

Von den prädefinierten AESI/konsolidierten Begriffen jeglichen Grades wurden folgende Ereignisse mit einer Häufigkeit ≥ 4 Patienten in jeglichem Behandlungsarm berichtet (IXE- vs. MTX-Arm; mit absteigender Häufigkeit im IXE-Arm): Infektionen (55,56% vs. 48,08%), Reaktionen an der Injektionsstelle (16,67% vs. 0%), gastrointestinale UE (7,41% vs. 30,77%), hepatische Ereignisse (1,85% vs. 3,85%) und Cytopenien (1,85% vs. 5,77%).

Statistisch signifikante Behandlungsarm-Unterschiede wurden erwartungsgemäß für Reaktionen an der Injektionsstelle zuungunsten von Ixekizumab im Vergleich zu Methotrexat beobachtet (RD = 0,17; 95% KI [0,07; 0,27]; $p = 0,003$), da bei der oralen Anwendung von MTX diese Art des UE nicht auftritt. Die Mehrheit der Ereignisse war in der Ausprägung mild und traten vor allem zu Beginn der Behandlung auf [11].

In Bezug auf Infektionen (RR = 1,16; 95% KI [0,80; 1,67]; $p = 0,560$), hepatische Ereignisse (RR = 0,48; 95% KI [0,05; 5,15]; $p = 0,614$) und Cytopenien (RR = 0,32; 95% KI [0,03; 2,99]; $p = 0,358$) bestand kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Ixekizumab und Methotrexat.

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

Gastrointestinale UE zählen unter Methotrexat zu den sehr häufigen Nebenwirkungen, darunter Appetitlosigkeit, Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen, Entzündungen und Geschwüre von Mund und Rachenraum, Verdauungsstörungen, Reizmagen, sowie Durchfall [6]. Die langsame Steigerung der Dosis zu Beginn der Therapie soll die Verträglichkeit vor allem hinsichtlich des Magen-Darm-Traktes verbessern. Zudem soll die Einnahme von Folsäure die Rate von gastrointestinalen UE reduzieren [16].

Allergische Reaktionen/Überempfindlichkeitsreaktionen, cerebro-, kardiovaskuläre Ereignisse, Depression und nephrologische UE traten bei < 4 Patienten in jeglichem Behandlungsarm auf und werden für die Frühe Nutzenbewertung nicht weiter berücksichtigt [11].

Bis zum Auswertungszeitpunkt in Woche 24 traten bei keinem Patienten maligne Tumorerkrankungen, interstitielle Lungenerkrankung, Morbus Crohn bzw. Colitis ulcerosa auf.

Zusammenfassend ergab sich für gastrointestinale UE ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Ixekizumab gegenüber Methotrexat. Für Reaktionen an der Injektionsstelle zeigte sich ein statistisch signifikanter Effekt zuungunsten von Ixekizumab, wobei für die Frühe Nutzenableitung die überwiegend milde und vorübergehende Natur dieser Ereignisse berücksichtigt werden muss.

In der Subgruppenauswertung zeigte sich keine fazitrelevante Effektmodifikation.

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn indirekte Vergleiche als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen. Das ist dann möglich, wenn keine direkten Vergleichsstudien für das zu bewertende Arzneimittel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen.

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche herangezogen wurden, und bewerten Sie deren Verzerrungspotenzial. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus indirekten Vergleichen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-93: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in 3 Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.**

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-94: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Intervention	<Vergleichs- therapie 1>	<Vergleichs- therapie 2>	<Vergleichs- therapie 3>
1	<Studie 1>	•		•	•
2	<Studie 2>	•		•	
	<Studie 3>	•		•	
1	<Studie 4>		•	•	•
etc.	etc.	etc.	etc.		

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend.

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-95: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-96: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<Studie 1>	<hoch /niedrig>	<ja /nein /unklar>	<ja /nein /unklar>	<ja /nein /unklar>	<ja /nein>	<hoch /niedrig>

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-97: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1)
<Studie 1>	

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.*

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt, für den ein indirekter Vergleich vorgenommen wird, fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn nicht randomisierte vergleichende Studien als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

Charakterisieren Sie nachfolgend die nicht randomisierten vergleichenden Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte der nicht randomisierten vergleichenden Studie auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Beschreibung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-98: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
			Patient	Behandelnde Personen		
<Studie 1>	<ja /nein /unklar>	<ja /nein /unklar>	<ja /nein /unklar>	<ja /nein /unklar>	<ja /nein /unklar>	<ja /nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-99: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-100: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
<Studie 1>	<ja /nein /unklar>	<ja /nein /unklar>	<ja /nein /unklar>	<ja /nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- bzw. des STROBE-Statements dar. Machen Sie dabei auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus nicht randomisierten vergleichenden Studien fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.

Nicht zutreffend.

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn über die in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 genannten Studien hinausgehende Untersuchungen als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind.

Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

Charakterisieren Sie nachfolgend die weiteren Untersuchungen und bewerten Sie deren Verzerrungsaspekte.

Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-101: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.

Nicht zutreffend.

4.3.2.4 Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen

Der vorliegende Abschnitt soll einen Überblick über die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen (Abschnitte 4.3.2.1, 4.3.2.2 und 4.3.2.3) geben. Die Zusammenfassung soll Aussagen zu allen in diesen Abschnitten präsentierten Endpunkten und Subgruppenanalysen enthalten. Dabei sollen, soweit verfügbar, numerische Ergebnisse aus Meta-Analysen einschließlich Konfidenzintervallen dargestellt werden.

Fassen Sie die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen zusammen.

Nicht zutreffend.

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.

Die RHBZ Studie ist eine nationale, multizentrische, randomisierte, 3-armige, aktiv-kontrollierte, offene, parallele Phase 3b Studie mit verblindeter Erhebung der klinischen Endpunkte zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Ixekizumab im Vergleich zu Fumarsäureestern und Methotrexat bei erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Psoriasis, die für eine systemische Therapie geeignet sind und bislang keine systemische Therapie (außer Phototherapie) erhalten haben.

Evidenzstufe

Es handelte sich bei der RHBZ Studie um eine offene, aktiv-kontrollierte, randomisierte Studie mit verblindeter Erhebung der klinischen Endpunkte, mit insgesamt 162 Patienten an 28 Zentren in Deutschland. Als methodisch hochwertige RCT gehört die Studie zur Evidenzstufe Ib.

Studienqualität***Verzerrungspotenzial auf Studienebene***

In der multizentrischen, 3-armigen, offenen Phase 3b RHBZ Studie wurden die Patienten im Verhältnis 1:1:1 mittels einer computergenerierten Randomisierungssequenz auf die drei Behandlungsarme verteilt. Die Zuteilung der Behandlungsarme erfolgte verdeckt und zentral über ein interaktives Web-Response-System. Die Zuordnung wurde durch Eingabe einer Kontrollnummer (die auf der Studienmedikation aufgedruckt war) durch das Personal des Prüfzentrums bestätigt und kontrolliert.

Die Behandlung erfolgte offen für Patienten und Prüfarzte. Ein verblindetes Studiendesign war nicht umsetzbar, da eine Verblindung der Behandlung gegenüber Patienten und Prüfarzten aufgrund der laut Fachinformation/CSP vorgegebenen, patientenindividuellen Dosierung der Fumarsäureester und von Methotrexat nicht aufrechterhalten werden konnte.

Um das Verzerrungspotenzial für die klinischen Endpunkte zu minimieren, wurden im CSP die folgenden Maßnahmen festgelegt: Zur Beurteilung von klinischen Scores und anderen klinischen Endpunkten wurden verblindete Endpunkterheber herangezogen, die weder über die Medikation informiert noch sonst in der Studiendurchführung inkl. Sicherheitsbewertung involviert waren. Um die Verblindung der Endpunkterheber aufrechtzuerhalten, wurden die Patienten verpflichtet, nicht über ihre Medikation, unerwünschte Ereignisse etc. zu sprechen. Bei versehentlicher Entblindung musste der Endpunkterheber für diesen Patienten ersetzt werden.

Die Erhebung der patientenberichteten Outcomes mittels Patientenfragebögen erfolgte durch die Patienten selbst, also unverblindet. Ebenso wurde die Sicherheitsbewertung durch die unverblindeten Prüfarzte durchgeführt.

Es gab keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial der Studie beeinflussenden Aspekte mit Ausnahme der unter Fumarsäureestern kürzeren Expositionszeit.

Insgesamt ist das Verzerrungspotenzial auf Studienebene somit als niedrig einzustufen.

Validität der Endpunkte und Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene

In Tabelle 4-102 wird die Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene für die RHBZ Studie für jeden Endpunkt aufgeführt.

Tabelle 4-102: Zusammenfassung Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene für die RHBZ Studie

Endpunkte ermittelt anhand	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Mortalität	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
Psoriasis Area and Severity Index (PASI)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Betroffene Körperoberfläche (BSA)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Juckreiz NRS	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
Hautschmerzen VAS	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
Gesichts- und Hals-Beteiligung	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Beteiligung des Genitalbereichs	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Nail Assessment in Psoriasis and Psoriatic Arthritis (NAPPA-CLIN)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Nail Assessment in Psoriasis and Psoriatic Arthritis (NAPPA- PBI)	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
Patient Benefit Index (PBI)	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
EQ-5D	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
SF-36	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
Dermatology Life Quality Index (DLQI)	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
Nail Assessment in Psoriasis and Psoriatic Arthritis – Quality of Life (NAPPA-QoL)	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
Unerwünschte Ereignisse/AESI/konsolidierte Begriffe	niedrig	nein	ja	ja	nein	hoch
AESI: Adverse Event of Special Interest; BSA: Body Surface Area; DLQI: Dermatology Life Quality Index; EQ-5D: European Quality of Life – 5 Dimensions; NAPPA-CLIN: Nail Assessment in Psoriasis and Psoriatic Arthritis – Clinical Severity; NAPPA-PBI: Nail Assessment in Psoriasis and Psoriatic Arthritis – Patient Benefit Index; NAPPA-QoL: Nail Assessment in Psoriasis and Psoriatic Arthritis – Quality of Life; NRS: Numeric Rating Scale; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; PBI: Patient Benefit Index; SF-36: 36-Item Short Form Health Survey; VAS: visuelle Analogskala.						

Patientenrelevanz der Endpunkte

Die Patientenrelevanz der berichteten Endpunkte wird in Abschnitt **4.2.5.2** detailliert ausgeführt. Die im vorliegenden Dossier vorgestellten Endpunkte sind im Anwendungsgebiet hinsichtlich der Patientenrelevanz etabliert.

Beleglage

Es liegen Ergebnisse für direkt patientenrelevante Endpunkte aus einer randomisierten Studie mit niedrigem Verzerrungspotenzial vor, woraus sich eine hohe qualitative Ergebnissicherheit für die verblindet erhobenen Endpunkte ergibt.

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie, worin der Zusatznutzen besteht.

Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, d. h., beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.

Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):

- *erheblicher Zusatznutzen*
- *beträchtlicher Zusatznutzen*
- *geringer Zusatznutzen*
- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
- *kein Zusatznutzen belegbar*
- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.

Ixekizumab ist angezeigt für die Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Psoriasis, die für eine systemische Therapie in Frage kommen [1].

Basierend auf der von der Europäischen Kommission zugelassenen Indikation für Ixekizumab hat der pU die Zielpopulation für die vorliegende Frühe Nutzenbewertung in zwei Teilanwendungsgebiete aufgeteilt (Teilanwendungsgebiet A und B).

Im vorliegenden Modul 4A wird der Zusatznutzen von Ixekizumab im Vergleich zu Fumarsäureestern und Methotrexat auf Basis der direkt vergleichenden RHBZ Studie für **erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Psoriasis, die für eine systemische und/oder Phototherapie geeignet sind**, abgeleitet.

Patienten dieses Teilanwendungsgebiets haben bislang keine systemische Therapie außer Phototherapie erhalten.

Hintergrund zur Indikation und zum therapeutischen Bedarf

Im Jahr 2014 stellte die Weltgesundheitsorganisation WHO klar, dass die Psoriasis eine chronische, schmerzhaft, entstellende, behindernde und nicht heilbare Erkrankung ist, und dass eine dringende Notwendigkeit der Fortführung multinationaler Anstrengungen zur Förderung und Verbesserung der menschlichen Gesundheit, für die Erleichterung des Zugangs zu Behandlungen und zur gesundheitsfördernden Aufklärung besteht [74].

Bei der Psoriasis handelt es sich um eine multifaktorielle, entzündlich-systemische Hauterkrankung. Derzeitig beträgt die Prävalenz der Psoriasis in Deutschland über 2%. Bis zu ca. einem Drittel der Patienten leiden unter einer mittelschweren bis schweren Psoriasis. Neben den für die Schuppenflechte typischen Plaques leiden die Patienten unter Psoriasis-assoziierten Symptomen einschließlich Juckreiz, erhöhter Sensibilität der Haut, Schmerzen und Blutungen. Damit einhergehend kann die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patienten auf psychischer und physischer Ebene erheblich beeinträchtigt sein.

Die Lebensqualität von Psoriasis Patienten verbessert sich mit zunehmenden PASI-Ansprechen, auch über das bislang etablierte Therapieziel PASI 75 hinaus. So kann ein PASI 90- bzw. PASI 100-Ansprechen zu einer deutlich besseren Lebensqualität beitragen als ein PASI 75-Ansprechen [75]. Daher bedarf es Therapien, die in den systemischen Entzündungsprozess gezielter eingreifen und so eine Reduktion des PASI um mehr als 75% ermöglichen. Da viele der bereits verfügbaren Therapieoptionen gewissen Limitationen u.a. hinsichtlich des PASI-Ansprechens unterliegen, besteht noch immer ein signifikanter Bedarf für neue Arzneimittel mit schnellem Wirkeintritt, anhaltend hohem Ansprechen und einem günstigen Sicherheitsprofil, welche die Beeinträchtigung der Lebensqualität durch die Grunderkrankung und assoziierter Komorbidität auf ein Minimum reduzieren. Hierbei sollten auch schwer behandelbare Körperregionen, wie z.B. Kopfhaut oder Nägel, erreicht werden.

Ixekizumab kann auch bei Patienten eingesetzt werden, die noch keine konventionelle Systemtherapie erhalten haben. So kann Ixekizumab in besonders dringlichen Situationen, in denen ein schneller Wirkeintritt notwendig ist, wie z.B. im Falle eines schweren Krankheitsschubs oder einer außergewöhnlichen psychischen Belastungssituation, als

Alternative für die eher verzögert wirkenden konventionellen systemischen Therapeutika angewendet werden.

Für die Frühe Nutzenbewertung werden die Ergebnisse der nationalen, multizentrischen, randomisierten, 3-armigen, aktiv-kontrollierten, offenen, parallelen Phase 3b RHBZ Studie herangezogen, um den Zusatznutzen von Ixekizumab gegenüber den seitens des G-BA festgelegten ZVT Fumarsäureester und Methotrexat abzubilden.

Patientenrelevante Endpunkte zur Ableitung des Zusatznutzens

Die in der vorliegenden Frühen Nutzenbewertung dargestellten Endpunkte sind im Detail in Abschnitt 4.2.5.2 aufgeführt.

Für die Ermittlung des Ausmaßes des Zusatznutzens wurden gemäß IQWiG Methodenpapier [8] bzw. G-BA Beratung [2] folgende Endpunkte berücksichtigt:

Bei Vorliegen validierter bzw. etablierter **Response**kriterien für kontinuierliche Variablen (z.B. einer MID) und binärer Variablen wurden die entsprechenden Endpunkte für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogen; diese Endpunkte lauten wie folgt (kategorisiert nach Zielgröße):

Morbidität

- Anteil der Patienten mit einer PASI-Reduktion in Woche 24 getrennt nach PASI 75, PASI 90 und PASI 100 (NRI)
- Anteil der Patienten mit einer Reduktion des NRS Scores für Juckreiz um ≥ 4 Punkte in Woche 24 (NRI)
- Anteil der Patienten mit Erreichen einer Erscheinungsfreiheit von Gesicht und Hals in Woche 24 (NRI)
- Anteil der Patienten mit Erreichen einer Erscheinungsfreiheit im Genitalbereich in Woche 24 (NRI)
- Anteil der Patienten mit Erreichen eines patientenrelevanten minimalen Therapienutzens (PBI Gesamtscore ≥ 1) in Woche 24 (LOCF)

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

- Anteil der Patienten mit Verbesserung des SF-36 Scores im PCS ($\geq 2,5$) bzw. MCS ($\geq 3,0$) für gesundheitsbezogene Lebensqualität in Woche 24 (NRI)
- Anteil der Patienten mit Erreichen nicht oder kaum beeinträchtigter krankheitsspezifischer Lebensqualität (DLQI 0 oder 1) in Woche 24 (NRI)

Sicherheit

- Anteil der Patienten mit unerwünschten Ereignissen getrennt nach UE, SUE, sowie Abbruch der Behandlung wegen UE bis Woche 24
- Anteil der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse (AESI)/konsolidierten Begriffen (Häufigkeit ≥ 4 Patienten in jeglichem Behandlungsarm) bis Woche 24

Bei Nicht-Durchführbarkeit von Responder-Analysen wurde für die Relevanzbewertung auf standardisierte **Mittelwertdifferenzen** in Form von Hedges' g zurückgegriffen. Die entsprechenden Endpunkte für die Ableitung des Zusatznutzens sind wie folgt (kategorisiert nach Zielgröße):

Morbidität

- Veränderung des prozentualen Anteils der betroffenen Körperoberfläche (BSA) von Baseline bis Woche 24 (mBOCF)
- Veränderung des VAS Scores für Hautschmerzen von Baseline bis Woche 24 (mBOCF)
- Veränderung des NAPPA-CLIN Scores für psoriatische Nagelbeteiligung von Baseline bis Woche 24 (mBOCF)
- NAPPA-PBI Score für Erreichen eines patientenrelevanten Therapienutzens bezogen auf die psoriatische Nagelbeteiligung in Woche 24 (LOCF)
- Veränderung des EQ-5D VAS Scores für den Gesundheitszustand von Baseline bis Woche 24 (mBOCF)

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

- Veränderung des NAPPA-QoL Scores für krankheitsspezifische gesundheitsbezogene Lebensqualität von Baseline bis Woche 24 (mBOCF)

Ableitung und Ausmaß des Zusatznutzens: Ixekizumab vs. Fumarsäureester

Tabelle 4-103 fasst die Ergebnisse zu den patientenrelevanten Endpunkten und dem abgeleiteten Ausmaß des Zusatznutzens für Ixekizumab gegenüber Fumarsäureestern basierend auf der hier dargestellten präspezifizierten Auswertung zu Woche 24 der RHBZ Studie zusammen.

Tabelle 4-103: Ableitung und Ausmaß des Zusatznutzens: Ixekizumab vs. Fumarsäureester

Studie Zielgröße Endpunkt	Differenz Δ [95% KI] p-Wert Hedges' g [95% KI]	RR [95 %KI] p-Wert Oberes Limit des 95%KI des iRR (falls verwendet)	Endpunkt- kategorie	Ausmaß des Zusatznutzens / Wahrschein- lichkeit
Mortalität				
Gesamtmortalität	Bis zur Dossiereinreichung verstarb kein Patient.		Gesamtmortalität	Kein Zusatznutzen/ Schaden ableitbar
Morbidität				
Psoriasis Area and Severity Score (PASI)				
Anteil der Patienten mit einer PASI-Reduktion in Woche 24				
PASI 75		4,08 [2,46; 6,77] < 0,001 0,41 Oberes Limit KI iRR	Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome	Erheblicher Zusatznutzen/ Hinweis
PASI 90		8,60 [3,69; 20,04] < 0,001 0,27 Oberes Limit KI iRR		
PASI 100		11,00 [2,72; 44,50] < 0,001 0,37 Oberes Limit KI iRR		
Betroffene Körperoberfläche (BSA)				
Veränderung des prozentualen Anteils der betroffenen Körperoberfläche (BSA) von Baseline bis Woche 24	-15,38 [-19,08; -11,68] < 0,001 -1,60 [-2,04; -1,16]		Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen/ Hinweis
Juckreiz NRS				
Anteil der Patienten mit einer Reduktion des NRS Scores für Juckreiz um ≥ 4 Punkte in Woche 24		2,83 [1,74; 4,60] < 0,001 0,57 Oberes Limit KI iRR	Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome	Erheblicher Zusatznutzen/ Anhaltspunkt

Studie Zielgröße Endpunkt	Differenz Δ [95% KI] p-Wert Hedges' g [95% KI]	RR [95 %KI] p-Wert Oberes Limit des 95%KI des iRR (falls verwendet)	Endpunkt- kategorie	Ausmaß des Zusatznutzens / Wahrschein- lichkeit
Hautschmerzen VAS				
Veränderung des VAS Scores für Hautschmerzen von Baseline bis Woche 24	-26,62 [-34,69; -18,55] < 0,001 -1,27 [-1,70; -0,85]		Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen/ Anhaltspunkt
Gesichts- und Hals-Beteiligung				
Anteil der Patienten mit Erreichen einer Erscheinungs- freiheit von Gesicht und Hals in Woche 24		3,09 [1,73; 5,54] < 0,001 0,58 Oberes Limit KI iRR	Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome	Erheblicher Zusatznutzen/ Hinweis
Beteiligung des Genitalbereichs				
Anteil der Patienten mit Erreichen einer Erscheinungs- freiheit im Genitalbereich in Woche 24		2,91 [1,52; 5,58] < 0,001 0,66 Oberes Limit KI iRR	Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome	Erheblicher Zusatznutzen/ Hinweis
Nail Assessment in Psoriasis and Psoriatic Arthritis (NAPPA-CLIN und NAPPA-PBI)				
Veränderung des NAPPA-CLIN Scores für psoriatische Nagelbeteiligung von Baseline bis Woche 24	-6,43 [-8,80; -4,07] < 0,001 -1,39 [-1,95; -0,84]		Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen/ Hinweis
NAPPA-PBI Score für das Erreichen eines patientenrelevanten Therapienutzens bezogen auf die psoriatische Nagelbeteiligung in Woche 24	1,99 [0,83; 3,15] 0,002 1,57 [0,58; 2,56]		Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen/ Anhaltspunkt
Patient Benefit Index (PBI)				
Anteil der Patienten mit Erreichen eines patientenrelevanten minimalen Therapienutzens (PBI Gesamt- score ≥ 1) in Woche 24		2,14 [1,29; 3,57] 0,003 0,78 Oberes Limit KI iRR	Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome	Beträchtlicher Zusatznutzen/ Anhaltspunkt

Studie Zielgröße Endpunkt	Differenz Δ [95% KI] p-Wert Hedges' g [95% KI]	RR [95 %KI] p-Wert Oberes Limit des 95%KI des iRR (falls verwendet)	Endpunkt- kategorie	Ausmaß des Zusatznutzens / Wahrschein- lichkeit
EQ-5D				
Veränderung des EQ-5D VAS Scores von Baseline bis Woche 24	10,82 [4,07; 17,58] 0,002 0,63 [0,23; 1,03]		Nicht schwerwiegende (bzw. nicht schwere) Symptome	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen/ Anhaltspunkt
Gesundheitsbezogene Lebensqualität				
SF-36				
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (SF-36)				
PCS ($\geq 2,5$)		3,50 [1,76; 6,97] < 0,001 0,57 Oberes Limit KI iRR	Gesundheits- bezogene Lebens- qualität	Erheblicher Zusatznutzen/ Anhaltspunkt
MCS ($\geq 3,0$)		2,73 [1,53; 4,87] < 0,001 0,65 Oberes Limit KI iRR	Gesundheits- bezogene Lebens- qualität	Erheblicher Zusatznutzen/ Anhaltspunkt
Dermatology Life Quality Index (DLQI)				
Anteil der Patienten mit Erreichen nicht oder kaum beeinträchtigtger krankheits- spezifischer gesundheits- bezogener Lebens- qualität (DLQI 0 oder 1) in Woche 24		4,25 [2,17; 8,32] < 0,001 0,46 Oberes Limit KI iRR	Gesundheits- bezogene Lebens- qualität	Erheblicher Zusatznutzen/ Anhaltspunkt
Nail Assessment in Psoriasis and Psoriatic Arthritis – Quality of Life (NAPPA-QoL)				
Veränderung des NAPPA-QoL Global Scores für krankheits- spezifische gesundheits- bezogene Lebens- qualität bezogen auf die psoriatische Nagelbeteiligung von Baseline bis Woche 24	-0,72 [-1,05; -0,40] < 0,001 -1,12 [-1,66; -0,59]		Gesundheits- bezogene Lebens- qualität	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen/ Anhaltspunkt

Studie Zielgröße Endpunkt	Differenz Δ [95% KI] p-Wert Hedges' g [95% KI]	RR [95 %KI] p-Wert Oberes Limit des 95%KI des iRR (falls verwendet)	Endpunkt- kategorie	Ausmaß des Zusatznutzens / Wahrschein- lichkeit
Sicherheit				
Unerwünschte Ereignisse				
Anteil der Patienten mit unerwünschten Ereignissen				
UE		0,96 [0,83; 1,12] 0,776 <i>Ratenquotient^{a,d}</i> <i>[95% KI], p-Wert:</i> 0,4401 <i>[0,3372-0,5743]</i> <i>< 0,0001</i>	Nicht schwerwiegende Nebenwirkung	Kein Zusatznutzen/ Schaden ableitbar
SUE		0,48 [0,05; 5,15] 0,614 <i>Ratenquotient^a</i> <i>(95% KI), p-Wert:</i> 0,3076 <i>[0,0279-3,3922]</i> 0,3357	Schwerwiegende Nebenwirkung	Kein Zusatznutzen/ Schaden ableitbar
Abbruch der Behandlung wegen UE		0,10 [0,02; 0,39] < 0,001	Schwerwiegende Nebenwirkung	Erheblicher Zusatznutzen/ Anhaltspunkt
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (AESI) / konsolidierte Begriffe				
Anteil der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse (AESI) / konsolidierte Begriffe (Häufigkeit \geq 4 Patienten in jeglichem Behandlungsarm)				
Hepatische Ereignisse (Jeglicher Grad)		0,16 [0,02; 1,29] 0,058 <i>Ratenquotient^a</i> <i>(95% KI); p-Wert:</i> 0,0615 <i>[0,0079-0,4806]</i> 0,0078	Nicht schwerwiegende/ nicht schwere Nebenwirkungen	Kein Zusatznutzen/ Schaden ableitbar
Infektionen (Jeglicher Grad)		2,06 [1,24; 3,43] 0,003 0,81 Oberes Limit KI iRR <i>Ratenquotient^a</i> <i>[95% KI], p-Wert:</i> 1,2304 <i>[0,7459-2,0296]</i> 0,4169	Nicht schwerwiegende/ nicht schwere Nebenwirkungen	Geringer Schaden ^b / Anhaltspunkt

Studie Zielgröße Endpunkt	Differenz Δ [95% KI] p-Wert Hedges' g [95% KI]	RR [95 %KI] p-Wert Oberes Limit des 95%KI des iRR (falls verwendet)	Endpunkt- kategorie	Ausmaß des Zusatznutzens / Wahrschein- lichkeit
Cytopenien (Jeglicher Grad)		0,16 [0,02; 1,29] 0,058 <i>Ratenquotient^a</i> <i>[95% KI], p-Wert:</i> 0,0879 <i>[0,0108; 0,7143]</i> 0,0229	Nicht schwerwiegende/ nicht schwere Nebenwirkungen	Kein Zusatznutzen/ Schaden ableitbar
Reaktionen an der Injektionsstelle (Jeglicher Grad)		<i>RD^c; [95% KI];</i> <i>p-Wert:</i> 0,17 <i>[0,07; 0,27]</i> 0,003	Nicht schwerwiegende/ nicht schwere Nebenwirkungen	Geringer Schaden/ Anhaltspunkt
Gastrointestinale UE (Jeglicher Grad)		0,12 [0,04; 0,31] < 0,001 <i>Ratenquotient^a</i> <i>[95% KI], p-Wert:</i> 0,0324 <i>[0,0118; 0,0885]</i> <0,0001	Nicht schwerwiegende/ nicht schwere Nebenwirkungen	Beträchtlicher Zusatznutzen/ Anhaltspunkt

AESI: Adverse Event of Special Interest; BSA: betroffene Körperoberfläche; DLQI: Dermatology Life Quality Index; EQ-5D: European Quality of Life – 5 Dimensions; FAE: Fumarsäureester; iRR: inverses relatives Risiko; IXE: Ixekizumab; KI: Konfidenzintervall; MCS: Mental Component Summary; NAPPA: Nail Assessment in Psoriasis and Psoriatic Arthritis; NAPPA-PBI: Nail Assessment in Psoriasis and Psoriatic Arthritis – Patient Benefit Index; NRS: Numeric Rating Scale; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; PBI: Patient Benefit Index; PCS: Physical Component Summary; QoL: Quality of Life; RR: relatives Risiko; SF-36: 36-Item Short Form Health Survey; SUE: schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; UE: unerwünschte Ereignisse; VAS: visuelle Analogskala.

^a Durch die hohe Therapieabbruchrate im FAE-Arm sind, bezogen auf die gemäß CSP geplante Behandlungsdauer von 24 Wochen, weniger Patienten unter Risiko eines UE als im IXE-Arm. Um für die unterschiedlichen Expositionszeiten korrigierte Ereignisraten zu berechnen, wurden Poisson-Regressionsmodelle mit Behandlung als bestimmenden Faktor und der logarithmischen Linkfunktion verwendet. Mit Hilfe eines Offsets wurde für die verringerte Expositionszeit bei Patienten korrigiert, die nicht die vollständigen 24 Wochen behandelt werden konnten.

^b Bei Berücksichtigung des Ratenquotienten der um die Expositionszeit-adjustierten Ereignisraten ergibt sich kein Zusatznutzen/Schaden von Ixekizumab gegenüber Fumarsäureestern.

^c Da bei oraler Gabe von Fumarsäureestern keine Reaktionen an der Reaktionsstelle auftreten, wird anstelle des relativen Risikos die Risikodifferenz dargestellt.

^d Bei Berücksichtigung des Ratenquotienten der um die Expositionszeit-adjustierten Ereignisraten ergibt sich ein Zusatznutzen von Ixekizumab gegenüber Fumarsäureestern.

Nebenwirkung gemäß der Endpunktkategorie nach IQWiG ist unabhängig von einem Kausalzusammenhang mit der Prüfmedikation.

Mortalität

Gesamtmortalität (Ixekizumab vs. Fumarsäureester)

Bis zur Dossiereinreichung verstarb kein Patient in der RHBZ Studie.

Für die Gesamtmortalität ist gegenüber Fumarsäureester **kein Zusatznutzen oder Schaden** ableitbar.

Morbidität

PASI-Reduktion in Woche 24 (Ixekizumab vs. Fumarsäureester)

Die Endpunkte ermittelt anhand des PASI wurden der Endpunktkategorie schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) zugeordnet.

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

Veränderung des prozentualen Anteils der betroffenen Körperoberfläche (BSA) von Baseline bis Woche 24 (Ixekizumab vs. Fumarsäureester)

Dieser Endpunkt, ermittelt anhand des BSA, wurde der Endpunktkategorie der schwerwiegenden (bzw. schweren) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) zugeordnet.

Für die Reduktion des prozentualen Anteils der betroffenen Körperoberfläche (BSA) wird ein **Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** gegenüber Fumarsäureester beansprucht, da es sich hierbei um eine gegenüber der ZVT größere, klinisch relevante Abschwächung der Ausdehnung der Psoriasis handelt.

Reduktion des NRS Scores für Juckreiz um ≥ 4 Punkte in Woche 24 (Ixekizumab vs. Fumarsäureester)

Der Endpunkt ermittelt anhand der Juckreiz NRS wird der Endpunktkategorie der schwerwiegenden (bzw. schweren) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) zugeordnet.

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

Veränderung des VAS Scores für Hautschmerzen von Baseline bis Woche 24 (Ixekizumab vs. Fumarsäureester)

Der Endpunkt, ermittelt anhand der Hautschmerzen VAS, wird der Endpunktkategorie der schwerwiegenden (bzw. schweren) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) zugeordnet.

Für die Reduktion der Hautschmerzen wird ein **Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** gegenüber Fumarsäureester beansprucht, da es sich hierbei

um eine gegenüber der ZVT klinisch relevant größere Abschwächung eines schwerwiegenden Psoriasis Symptoms handelt.

Erreichen einer Erscheinungsfreiheit von Gesicht und Hals in Woche 24 (Ixekizumab vs. Fumarsäureester)

Dieser Endpunkt wird der Endpunktkategorie der schwerwiegenden (bzw. schweren) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) zugeordnet.

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

Erreichen einer Erscheinungsfreiheit im Genitalbereich in Woche 24 (Ixekizumab vs. Fumarsäureester)

Dieser Endpunkt wird der Endpunktkategorie der schwerwiegenden (bzw. schweren) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) zugeordnet.

Fazit für Erreichen einer Erscheinungsfreiheit im Genitalbereich in Woche 24

Für das Erreichen einer Erscheinungsfreiheit im Genitalbereich wird ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** gegenüber Fumarsäureester beansprucht, da es sich hierbei um ein gegenüber der ZVT größeres Ausmaß der Erscheinungsfreiheit in solchen Körperregionen handelt, die als schwer therapierbar gelten und oftmals mit einer Stigmatisierung der Patienten verbunden sind.

Veränderung des NAPPA-CLIN Scores für psoriatische Nagelbeteiligung von Baseline bis Woche 24/ NAPPA-PBI Score für das Erreichen eines patientenrelevanten Therapienutzens bezogen auf die psoriatische Nagelbeteiligung von Baseline bis Woche 24 (Ixekizumab vs. Fumarsäureester)

Die Endpunkte zur psoriatischen Nagelbeteiligung ermittelt anhand des NAPPA-CLIN und NAPPA-PBI werden der Endpunktkategorie der schwerwiegenden (bzw. schweren) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) zugeordnet.

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

Erreichen eines patientenrelevanten minimalen Therapienutzens (PBI Gesamtscore ≥ 1) in Woche 24 (Ixekizumab vs. Fumarsäureester)

Dieser Endpunkt wird der Endpunktkategorie der schwerwiegenden (bzw. schweren) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) zugeordnet.

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

Veränderung des EQ-5D VAS Scores für den Gesundheitszustand von Baseline bis Woche 24 (Ixekizumab vs. Fumarsäureester)

Dieser Endpunkt, ermittelt anhand der EQ-5D VAS, wird der Endpunktkategorie der nicht schwerwiegenden (bzw. nicht schweren) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) zugeordnet.

Für die Verbesserung des Gesundheitszustands wird ein **Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** gegenüber Fumarsäureester beansprucht.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Gemäß IQWiG Methodenpapier sind Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (generisch und krankheitsspezifisch) der Endpunktkategorie der schweren/schwerwiegenden Symptomen zuzuordnen [8].

Die generische und krankheitsspezifische gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde anhand des SF-36- bzw. des DLQI- und des NAPPA QoL-Fragebogens ermittelt. Das Fazit zur Zusatznutzenableitung wird zusammenfassend über die drei Messungen gezogen:

Basierend auf der Verbesserung der generischen gesundheitsbezogenen Lebensqualität (SF-36 PCS [$\geq 2,5$] bzw. MCS [$\geq 3,0$]), dem Erreichen nicht oder kaum beeinträchtigter gesundheitsbezogener krankheitsspezifischer Lebensqualität (DLQI 0 oder 1) und der Verbesserung der krankheitsspezifischen gesundheitsbezogenen Lebensqualität bezogen auf die psoriatische Nagelbeteiligung (NAPPA-QoL) wird in der Gesamtschau ein **Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen** für Ixekizumab gegenüber Fumarsäureestern hinsichtlich der Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität beansprucht.

Sicherheit

Die Ableitung des Zusatznutzens zur Sicherheit wurde hinsichtlich jeglicher (S)UE und AESI/konsolidierter Begriffe vorgenommen; das Fazit zum Zusatznutzen erfolgt zusammenfassend über alle untersuchten Sicherheitsvariablen.

Im Rahmen der Nutzenbewertung wurden die UE in Abhängigkeit der Natur des jeweiligen UE bzw. der Häufigkeit des Auftretens der milden vs. schweren Ausprägung des jeweiligen UE entweder der Endpunktkategorie der schweren/schwerwiegenden oder der nicht schweren/nicht schwerwiegenden Nebenwirkungen zugeordnet.

Bei der Interpretation der Ergebnisse sind die unterschiedlichen Expositionszeiten im IXE- und FAE-Arm zu berücksichtigen: Die längere Expositionszeit für Patienten im IXE-Arm im Vergleich zum FAE-Arm (24,22 Patientenjahre im IXE-Arm vs. 14,90 Patientenjahre im FAE-Arm) und die damit einhergehend längere Beobachtungsperiode für UE stellt für die Sicherheitsanalysen eine Verzerrung zugunsten der ZVT Fumarsäureester dar.

In Bezug auf den Abbruch der Behandlung wegen UE, die als schwerwiegende/schwere Nebenwirkungen eingestuft wurden, zeigte sich gegenüber Fumarsäureester ein Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen.

In Bezug auf Infektionen jeglichen Grades, die als nicht schwerwiegende (nicht schwere) Nebenwirkungen eingestuft wurden, zeigte sich formal ein Anhaltspunkt für einen Schaden gegenüber Fumarsäureestern. Dabei war die Ausprägung dieser Ereignisse unter Ixekizumab ausschließlich und unter Fumarsäureestern überwiegend mild bzw. moderat. Allerdings zeigen die Analysen, die für die Expositionszeit adjustieren, dass dieser Unterschied vor allem auf die frühen Abbrüche unter Fumarsäureestern zurückzuführen ist. Daher kann ausgehend von der Expositionsadjustierung kein Zusatznutzen oder Schaden hinsichtlich der Infektionen abgeleitet werden.

In Bezug auf Reaktionen an der Injektionsstelle jeglichen Grades, die als nicht schwerwiegende (nicht schwere) Nebenwirkungen eingestuft wurden, zeigte sich formal ein Anhaltspunkt für einen Schaden gegenüber Fumarsäureestern. Dabei war in der überwiegenden Mehrheit der Fälle die Ausprägung dieser Ereignisse mild bzw. moderat. Kein Patient im IXE-Arm brach die Studie aufgrund von Reaktionen an der Injektionsstelle ab. Generell ist das Auftreten von Reaktionen an der Injektionsstelle mild in der Ausprägung, vorübergehender Natur und führt in der Regel nicht zum Absetzen der Medikation (siehe [1, 76], sowie Modul 4B).

Hinsichtlich der gastrointestinalen UE, die als nicht schwerwiegende (nicht schwere) Nebenwirkungen eingestuft wurden, zeigte sich ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber Fumarsäureester.

Die differenzierte Betrachtung der unter Ixekizumab beobachteten Infektionen und Reaktionen an der Injektionsstelle führt zu der Schlussfolgerung, dass aufgrund der überwiegend milden, unspezifischen und vorübergehenden Natur der Ereignisse diese als geringer Schaden einzustufen sind und dies kein Herabsetzen des Zusatznutzens zugunsten von Ixekizumab rechtfertigt. Außerdem kann der größere Anteil der Patienten mit Infektionen im IXE-Arm wesentlich mittels der längeren Expositionszeit unter Ixekizumab im Vergleich zu Fumarsäureestern erklärt werden.

Für die anderen ausgewählten Sicherheitsendpunkte wurde jeweils kein Zusatznutzen bzw. Schaden abgeleitet; allerdings ergab sich unter Berücksichtigung des Ratenquotienten der um die Expositionszeit-adjustierten Ereignisraten ein Zusatznutzen von Ixekizumab gegenüber Fumarsäureestern hinsichtlich jeglicher UE.

Somit ergibt sich über die Endpunkte zur **Sicherheit** gegenüber Fumarsäureester in der Gesamtschau ein **Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen**, da es sich hierbei um eine weitgehende Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen handelt.

Ableitung und Ausmaß des Zusatznutzens: Ixekizumab vs. Methotrexat

Tabelle 4-104 fasst die Ergebnisse zu den patientenrelevanten Endpunkten und dem abgeleiteten Ausmaß des Zusatznutzens für Ixekizumab im Vergleich zu Methotrexat basierend auf der hier dargestellten präspezifizierten Woche 24 Auswertung der RHBZ Studie zusammen.

Tabelle 4-104: Ableitung und Ausmaß des Zusatznutzens: Ixekizumab vs. Methotrexat

Studie Zielgröße Endpunkt	Differenz Δ [95% KI] p-Wert Hedges' g [95% KI]	RR [95 %KI] p-Wert Oberes Limit des 95% KI des iRR (falls verwendet)	Endpunkt- kategorie	Ausmaß des Zusatznutzens / Wahrschein- lichkeit
Mortalität				
Gesamtmortalität	Bis zur Dossiereinreichung verstarb kein Patient.		Gesamtmortalität	Kein Zusatznutzen/ Schaden ableitbar
Morbidität				
Psoriasis Area and Severity Score (PASI)				
Anteil der Patienten mit einer PASI-Reduktion in Woche 24				
PASI 75		1,29 [1,06; 1,56] 0,014 0,94 Oberes Limit KI iRR	Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome	Erheblicher Zusatznutzen/ Hinweis
PASI 90		2,05 [1,43; 2,94] < 0,001 0,70 Oberes Limit KI iRR		
PASI 100		3,14 [1,47; 6,74] 0,002 0,68 Oberes Limit KI iRR		
Betroffene Körperoberfläche (BSA)				
Veränderung des Anteils der betroffenen Körperoberfläche (BSA) von Baseline bis Woche 24	-2,18 [-5,85; 1,48] 0,241 -0,23 [-0,61; 0,15]		Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome	Kein Zusatznutzen/ Schaden ableitbar
Juckreiz NRS				
Anteil der Patienten mit einer Reduktion des NRS Scores für Juckreiz um ≥ 4 Punkte in Woche 24		1,00 [0,81; 1,24] 1,000	Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome	Kein Zusatznutzen/ Schaden ableitbar
Hautschmerzen VAS				
Veränderung des VAS Scores für Hautschmerzen von Baseline bis Woche 24	-5,54 [-13,56; 2,48] 0,175 -0,26 [-0,65; 0,12]		Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome	Kein Zusatznutzen/ Schaden ableitbar

Studie Zielgröße Endpunkt	Differenz Δ [95% KI] p-Wert Hedges' g [95% KI]	RR [95 %KI] p-Wert Oberes Limit des 95% KI des iRR (falls verwendet)	Endpunkt- kategorie	Ausmaß des Zusatznutzens / Wahrschein- lichkeit
Gesichts- und Hals-Beteiligung				
Anteil der Patienten mit Erreichen einer Erscheinungsfreiheit von Gesicht und Hals in Woche 24		1,23 [0,93; 1,63] 0,179 1,08 Oberes Limit KI iRR	Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome	Kein Zusatznutzen/ Schaden ableitbar
Beteiligung des Genitalbereichs				
Anteil der Patienten mit Erreichen einer Erscheinungsfreiheit im Genitalbereich in Woche 24		1,13 [0,84; 1,52] 0,477	Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome	Kein Zusatznutzen/ Schaden ableitbar
Nail Assessment in Psoriasis and Psoriatic Arthritis (NAPPA-CLIN und NAPPA-PBI)				
Veränderung des NAPPA-CLIN Scores für psoriatische Nagelbeteiligung von Baseline bis Woche 24	-3,17 [-5,60; -0,74] 0,011 -0,69 [-1,23; -0,15]		Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome	Kein Zusatznutzen/ Schaden ableitbar
NAPPA-PBI Score für das Erreichen eines patientenrelevanten Therapienutzens bezogen auf die psoriatische Nagelbeteiligung in Woche 24	1,70 [0,54; 2,86] 0,006 1,34 [0,38; 2,30]		Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen/ Anhaltspunkt
Patient Benefit Index (PBI)				
Anteil der Patienten mit Erreichen eines patientenrelevanten minimalen Therapienutzens (PBI Gesamtscore ≥ 1) in Woche 24		1,20 [0,83; 1,74] 0,442	Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome	Kein Zusatznutzen/ Schaden ableitbar

Studie Zielgröße Endpunkt	Differenz Δ [95% KI] p-Wert Hedges' g [95% KI]	RR [95 %KI] p-Wert Oberes Limit des 95% KI des iRR (falls verwendet)	Endpunkt- kategorie	Ausmaß des Zusatznutzens / Wahrschein- lichkeit
EQ-5D VAS				
Veränderung des EQ-5D VAS Scores von Baseline bis Woche 24	2,99 [-3,69; 9,68] 0,378 0,17 [-0,21; 0,56]		Nicht schwerwiegende (bzw. nicht schwere) Symptome	Kein Zusatznutzen/ Schaden ableitbar
Gesundheitsbezogene Lebensqualität				
SF-36				
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (SF-36)				
PCS ($\geq 2,5$)		1,04 [0,72; 1,50] 1,000	Gesundheits- bezogene Lebens- qualität	Kein Zusatznutzen/ Schaden ableitbar
MCS ($\geq 3,0$)		0,94 [0,68; 1,30] 0,846	Gesundheits- bezogene Lebens- qualität	Kein Zusatznutzen/ Schaden ableitbar
Dermatology Life Quality Index (DLQI)				
Anteil der Patienten mit nicht oder kaum beeinträchtigt krankheits- spezifischer gesundheits- bezogener Lebens- qualität (DLQI 0 oder 1) in Woche 24		1,70 [1,14; 2,54] 0,012 0,88 Oberes Limit KI iRR	Gesundheits- bezogene Lebens- qualität	Beträchtlicher Zusatznutzen/ Anhaltspunkt
Nail Assessment in Psoriasis and Psoriatic Arthritis – Quality of Life (NAPPA-QoL)				
Veränderung des NAPPA-QoL Global Scores für krankheits- spezifische gesundheits- bezogene Lebens- qualität bezogen auf die psoriatische Nagelbeteiligung von Baseline bis Woche 24	-0,31 [-0,65; 0,02] 0,066 -0,49 [-1,01; 0,03]		Gesundheits- bezogene Lebens- qualität	Kein Zusatznutzen/ Schaden ableitbar

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie Zielgröße Endpunkt	Differenz Δ [95% KI] p-Wert Hedges' g [95% KI]	RR [95 %KI] p-Wert Oberes Limit des 95% KI des iRR (falls verwendet)	Endpunkt- kategorie	Ausmaß des Zusatznutzens / Wahrschein- lichkeit
Sicherheit				
Unerwünschte Ereignisse				
Anteil der Patienten mit unerwünschten Ereignissen				
UE		1,03 [0,87; 1,22] 0,795	Nicht schwerwiegende Nebenwirkung	Kein Zusatznutzen/ Schaden ableitbar
SUE		0,96 [0,06; 15,00] > 0,999	Schwerwiegende Nebenwirkung	Kein Zusatznutzen/ Schaden ableitbar
Abbruch der Behandlung wegen UE	Im IXE-Arm brachen zwei Patienten die Behandlung aufgrund eines UE ab, im MTX-Arm keiner. RR: n.e.		Schwerwiegende Nebenwirkung	Kein Zusatznutzen/ Schaden ableitbar
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (AESI) / konsolidierte Begriffe				
Anteil der Patienten mit unerwünschten Ereignissen (Häufigkeit ≥ 4 Patienten in jeglichem Behandlungsarm)				
Hepatische Ereignisse (Jeglicher Grad)		0,48 [0,05; 5,15] 0,614	Nicht schwerwiegende/ nicht schwere Nebenwirkungen	Kein Zusatznutzen/ Schaden ableitbar
Infektionen (Jeglicher Grad)		1,16 [0,80; 1,67] 0,560	Nicht schwerwiegende/ nicht schwere Nebenwirkungen	Kein Zusatznutzen/ Schaden ableitbar
Cytopenien (Jeglicher Grad)		0,32 [0,03; 2,99] 0,358	Nicht schwerwiegende/ nicht schwere Nebenwirkungen	Kein Zusatznutzen/ Schaden ableitbar
Reaktionen an der Injektionsstelle (Jeglicher Grad)		<i>RD^a; [95% KI];</i> <i>p-Wert:</i> <i>0,17</i> <i>[0,07; 0,27]</i> <i>0,003</i>	Nicht schwerwiegende/ nicht schwere Nebenwirkungen	Geringer Schaden/ Anhaltspunkt
Gastrointestinale UE (Jeglicher Grad)		0,24 [0,09; 0,67] 0,003	Nicht schwerwiegende/ nicht schwere Nebenwirkungen	Beträchtlicher Zusatznutzen/ Anhaltspunkt
AESI: Adverse Event of Special Interest; BSA: Body Surface Area; DLQI: Dermatology Life Quality Index; EQ-5D: European Quality of Life – 5 Dimensions; iRR: inverses relatives Risiko; IXE: Ixekizumab; KI: Konfidenzintervall; MCS: Mental Component Summary; MTX: Methotrexat; NAPPA-CLIN: Nail Assessment in Psoriasis and Psoriatic Arthritis – Clinical Severity; NAPPA-PBI: Nail Assessment in Psoriasis and Psoriatic Arthritis – Patient Benefit Index; NAPPA-QoL: Nail Assessment in Psoriasis and Psoriatic Arthritis – Quality of Life; NRS: Numeric Rating Scale; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; PBI: Patient Benefit Index; PCS: Physical Component Summary; RR: relatives Risiko; SF-36: 36-Item Short Form Health Survey; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala.				

Studie Zielgröße Endpunkt	Differenz Δ [95% KI] p-Wert Hedges' g [95% KI]	RR [95 %KI] p-Wert Oberes Limit des 95% KI des iRR (falls verwendet)	Endpunkt- kategorie	Ausmaß des Zusatznutzens / Wahrschein- lichkeit
<p>^a Da bei oraler Gabe von Methotrexat keine Reaktionen an der Reaktionsstelle auftreten, wird anstelle des relativen Risikos die Risikodifferenz dargestellt.</p> <p>Nebenwirkung gemäß der Endpunktkategorie nach IQWiG ist unabhängig von einem Kausalzusammenhang mit der Prüfmedikation.</p>				

Mortalität

Gesamtmortalität (Ixekizumab vs. Methotrexat)

Bis zur Dossiereinreichung verstarb kein Patient in der RHBZ Studie.

Für die Gesamtmortalität ist somit gegenüber Methotrexat **kein Zusatznutzen oder Schaden** ableitbar.

Morbidität

PASI-Reduktion in Woche 24 (Ixekizumab vs. Methotrexat)

Die Endpunkte ermittelt anhand des PASI werden der Endpunktkategorie schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) zugeordnet.

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

Veränderung des prozentualen Anteils der betroffenen Körperoberfläche (BSA) von Baseline bis Woche 24 (Ixekizumab vs. Methotrexat)

Dieser Endpunkt, ermittelt anhand des BSA, wird der Endpunktkategorie der schwerwiegenden (bzw. schweren) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) zugeordnet.

Für die Veränderung der betroffenen Körperoberfläche (BSA) ist gegenüber Methotrexat **kein Zusatznutzen oder Schaden** ableitbar.

Reduktion des NRS Scores für Juckreiz um ≥ 4 Punkte in Woche 24 (Ixekizumab vs. Methotrexat)

Der Endpunkt ermittelt anhand der Juckreiz NRS wird der Endpunktkategorie der schwerwiegenden (bzw. schweren) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) zugeordnet.

Für die Reduktion des Juckreizes ist gegenüber Methotrexat **kein Zusatznutzen oder Schaden** ableitbar.

Veränderung des VAS Scores für Hautschmerzen von Baseline bis Woche 24 (Ixekizumab vs. Methotrexat)

Der Endpunkt, ermittelt anhand der Hautschmerzen VAS, wird der Endpunktkategorie der schwerwiegenden (bzw. schweren) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) zugeordnet.

Für die Veränderung der Hautschmerzen ist somit gegenüber Methotrexat **kein Zusatznutzen oder Schaden** ableitbar.

Erreichen einer Erscheinungsfreiheit von Gesicht und Hals in Woche 24 (Ixekizumab vs. Methotrexat)

Dieser Endpunkt wird der Endpunktkategorie der schwerwiegenden (bzw. schweren) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) zugeordnet.

Für das Erreichen einer Erscheinungsfreiheit von Gesicht und Hals ist gegenüber Methotrexat **kein Zusatznutzen oder Schaden** ableitbar.

Erreichen einer Erscheinungsfreiheit im Genitalbereich in Woche 24 (Ixekizumab vs. Methotrexat)

Dieser Endpunkt wird der Endpunktkategorie der schwerwiegenden (bzw. schweren) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) zugeordnet.

Für das Erreichen einer Erscheinungsfreiheit im Genitalbereich ist gegenüber Methotrexat **kein Zusatznutzen oder Schaden** ableitbar.

Veränderung des NAPPA-CLIN Scores für psoriatische Nagelbeteiligung von Baseline bis Woche 24/ NAPPA-PBI Score für das Erreichen eines patientenrelevanten Therapienutzens bezogen auf die psoriatische Nagelbeteiligung von Baseline bis Woche 24 (Ixekizumab vs. Methotrexat)

Die Endpunkte zur psoriatischen Nagelbeteiligung, ermittelt anhand des NAPPA-CLIN und NAPPA-PBI, werden der Endpunktkategorie der schwerwiegenden (bzw. schweren) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) zugeordnet.

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

Erreichen eines patientenrelevanten minimalen Therapienutzens (PBI Gesamtscore ≥ 1) in Woche 24 (Ixekizumab vs. Methotrexat)

Dieser Endpunkt wird der Endpunktkategorie der schwerwiegenden (bzw. schweren) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) zugeordnet.

Für das Erreichen eines patientenrelevanten minimalen Therapienutzens ist gegenüber Methotrexat **kein Zusatznutzen oder Schaden** ableitbar.

Veränderung des EQ-5D VAS Scores für den Gesundheitszustand von Baseline bis Woche 24 (Ixekizumab vs. Methotrexat)

Dieser Endpunkt, ermittelt anhand der EQ-5D VAS, wird der Endpunktkategorie der nicht schwerwiegenden (bzw. nicht schweren) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) zugeordnet.

Für die Veränderung des Gesundheitszustands ist gegenüber Methotrexat **kein Zusatznutzen oder Schaden** ableitbar.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Gemäß IQWiG Methodenpapier sind Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (generisch und krankheitsspezifisch) der Endpunktkategorie der schweren/schwerwiegenden Symptomen zuzuordnen [8].

Die generische und krankheitsspezifische gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde anhand des SF-36-bzw. des DLQI- und NAPPA QoL-Fragebogens ermittelt.

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

Sicherheit

Die Ableitung des Zusatznutzens zur Sicherheit wurde hinsichtlich jeglicher (S)UE und AESI/konsolidierter Begriffe vorgenommen; das Fazit zum Zusatznutzen erfolgt über alle untersuchten Sicherheitsvariablen.

Im Rahmen der Nutzenbewertung wurden die UE in Abhängigkeit der Natur des jeweiligen UE bzw. der Häufigkeit des Auftretens der milden vs. schweren Ausprägung des jeweiligen UE entweder der Endpunktkategorie der schweren/schwerwiegenden oder der nicht schweren/nicht schwerwiegenden Nebenwirkungen zugeordnet.

In Bezug auf Reaktionen an der Injektionsstelle jeglichen Grades, die als nicht schwerwiegende (nicht schwere) Nebenwirkungen eingestuft wurden, zeigte sich formal ein Anhaltspunkt für einen Schaden gegenüber Fumarsäureester. Dabei war in der überwiegenden Mehrheit der Fälle die Ausprägung dieses Ereignisses moderat bzw. mild. Generell ist das Auftreten von Reaktionen an der Injektionsstelle mild in der Ausprägung, vorübergehender Natur und führt in der Regel nicht zum Absetzen der Medikation (siehe [1, 76], sowie Modul 4B).

Hinsichtlich der gastrointestinalen UE, die als nicht schwerwiegende (nicht schwere) Nebenwirkungen eingestuft wurden, zeigte sich ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber Methotrexat.

Die differenzierte Betrachtung der unter Ixekizumab beobachteten Reaktionen an der Injektionsstelle führt zu der Schlussfolgerung, dass aufgrund der überwiegend milden,

unspezifischen und vorübergehenden Natur der Ereignisse diese als geringer Schaden einzustufen sind und dies keine Herabsetzung des Zusatznutzens hinsichtlich der nicht schwerwiegenden (nicht schweren) Nebenwirkungen (d.h. gastrointestinaler UE) rechtfertigt.

Somit ergibt sich über die Endpunkte der Sicherheit gegenüber Methotrexat in der Gesamtschau ein **Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen**, da es sich hierbei um eine bedeutsame Vermeidung von Nebenwirkungen handelt.

Gesamtfazit zum Zusatznutzen

Ixekizumab ist angezeigt für die Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie in Frage kommen [1].

Im vorliegenden Modul 4A ist die Bewertung des Zusatznutzens von Ixekizumab im Vergleich zu Fumarsäureestern und Methotrexat zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische und/oder Phototherapie geeignet sind (Teilanwendungsgebiet A), dargestellt.

Die Zusatznutzenbewertung für Patienten des Teilanwendungsgebiets A basiert auf der RHBZ Studie, einer nationalen, multizentrischen, randomisierten, 3-armigen, aktiv-kontrollierten, offenen, parallelen Phase 3b Studie mit verblindeter Erhebung der klinischen Endpunkte zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Ixekizumab im Vergleich zu Fumarsäureestern und Methotrexat bei erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Psoriasis, die für eine systemische Therapie geeignet sind.

Ixekizumab vs. Fumarsäureester

Im Vergleich zu Fumarsäureestern zeigte ein statistisch signifikant größerer Anteil der Patienten unter Ixekizumab eine klinisch relevante Verminderung des Psoriasis-Schweregrades (PASI 75, 90 und 100, BSA, Erscheinungsfreiheit in Gesicht und/oder am Hals und im Genitalbereich), eine Verringerung des Juckreizes und der Hautschmerzen, eine Reduktion der psoriatischen Nagelbeteiligung, ein Erreichen eines patientenrelevanten minimalen Therapienutzens bezogen auf die Erkrankung allgemein sowie in Bezug auf die psoriatische Nagelbeteiligung und eine Verbesserung des Gesundheitszustands sowie eine Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Die überlegene Wirksamkeit von Ixekizumab gegenüber Fumarsäureester wurde über alle Subgruppen beobachtet, d.h. unabhängig von Alter, Geschlecht, Krankheitsschwere/Baseline PASI und ethnischer Herkunft.

Infektionen und Reaktionen an der Injektionsstelle wurden für einen statistisch signifikant größeren Anteil der Patienten im IXE-Arm als im FAE-Arm berichtet, wobei es sich überwiegend um milde Ausprägungen der jeweiligen Ereignisse handelte. Aus dem klinischen Studienprogramm von Ixekizumab ergibt sich, dass die Reaktionen an der Injektionsstelle vorübergehend sind und in aller Regel nicht zum Abbruch der Behandlung führen. Bei Berücksichtigung des Ratenquotienten der um die Expositionszeit-adjustierten Ereignisraten für Infektionen ergibt sich kein Zusatznutzen/Schaden von Ixekizumab gegenüber Fumarsäureestern. Hinsichtlich der anderen ausgewählten Sicherheitsvariablen zeigte sich ein

statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Ixekizumab für Behandlungsabbrüche aufgrund von UE sowie für gastrointestinale UE, welche unter Ixekizumab deutlich seltener auftraten als unter Fumarsäureestern.

Tabelle 4-105 zeigt eine zusammenfassende Auflistung von positiven Effekten - zugunsten von Ixekizumab - und negativen Effekten - zuungunsten von Ixekizumab – jeweils gegenüber Fumarsäureester.

Tabelle 4-105: Zusammenfassung der Effekte von Ixekizumab im Vergleich zu Fumarsäureestern in der RHBZ Studie, getrennt nach Effekten zugunsten und zuungunsten des zu bewertenden Arzneimittels Ixekizumab

Positive Effekte (zugunsten von Ixekizumab vs. Fumarsäureester)	Negative Effekte (zuungunsten von Ixekizumab vs. Fumarsäureester)
<ul style="list-style-type: none"> • Erreichen eines PASI 75, 90, 100 in Woche 24 (Hinweis auf erheblichen Zusatznutzen) • Reduktion des prozentualen Anteils der betroffenen Körperoberfläche von Baseline bis Woche 24 (BSA) (Hinweis auf nicht quantifizierbaren Zusatznutzen) • Reduktion des Juckreizes in Woche 24 (Juckreiz NRS) (Anhaltspunkt für erheblichen Zusatznutzen) • Reduktion der Hautschmerzen bis Woche 24 (Hautschmerzen VAS) (Anhaltspunkt für nicht quantifizierbaren Zusatznutzen) • Erreichen einer Erscheinungsfreiheit in Gesicht und am Hals in Woche 24 (Hinweis auf erheblichen Zusatznutzen) • Erreichen einer Erscheinungsfreiheit im Genitalbereich in Woche 24 (Hinweis auf erheblichen Zusatznutzen) • Reduktion der psoriatischen Nagelbeteiligung von Baseline bis Woche 24 (NAPPA-CLIN) (Hinweis auf nicht quantifizierbaren Zusatznutzen) • Erreichen eines patientenrelevanten Therapienutzens bezogen auf die psoriatische Nagelbeteiligung in Woche 24 (NAPPA-PBI) (Anhaltspunkt für nicht quantifizierbaren Zusatznutzen) • Erreichen eines patientenrelevanten minimalen Therapienutzens in Woche 24 (PBI) (Anhaltspunkt für beträchtlichen Zusatznutzen) • Verbesserung der Gesundheitszustands in Woche 24 (EQ-5D VAS) (Anhaltspunkt für nicht quantifizierbaren Zusatznutzen) • Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität in Woche 24 (Anhaltspunkt für erheblichen Zusatznutzen) <ul style="list-style-type: none"> ○ Verbesserung der (generischen) gesundheitsbezogenen Lebensqualität in Woche 24 (SF-36 MCS, PCS) (Anhaltspunkt für erheblichen Zusatznutzen) ○ Erreichen einer nicht oder kaum beeinträchtigten 	<ul style="list-style-type: none"> • Sicherheit <ul style="list-style-type: none"> ○ Infektionen (Anhaltspunkt für geringen Schaden)^a ○ Reaktionen an der Injektionsstelle (Anhaltspunkt für geringen Schaden)

Positive Effekte (zugunsten von Ixekizumab vs. Fumarsäureester)	Negative Effekte (zuungunsten von Ixekizumab vs. Fumarsäureester)
<p>krankheitsspezifischen gesundheitsbezogenen Lebensqualität in Woche 24 (DLQI) (Anhaltspunkt für erheblichen Zusatznutzen)</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Verbesserung der krankheitsspezifischen gesundheitsbezogenen Lebensqualität bezogen auf die psoriatische Nagelbeteiligung in Woche 24 (NAPPA-QoL) (Anhaltspunkt für nicht quantifizierbaren Zusatznutzen) • Sicherheit (Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen) <ul style="list-style-type: none"> ○ Abbruch der Behandlung wegen UE bis Woche 24 (Anhaltspunkt für erheblichen Zusatznutzen) ○ Gastrointestinale UE bis Woche 24 (Anhaltspunkt für beträchtlichen Zusatznutzen) 	
<p>BSA: Body Surface Area; DLQI: Dermatology Life Quality Index; EQ-5D: European Quality of Life – 5 Dimensions; MCS: Mental Component Summary; PBI: Nail Assessment in Psoriasis and Psoriatic Arthritis – Patient Benefit Index; NAPPA-QoL: Nail Assessment in Psoriasis and Psoriatic Arthritis – Quality of Life; NRS: Numeric Rating Scale; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; PBI: Patient Benefit Index; PCS: Physical Component Summary; SF-36: 36-Item Short Form Health Survey; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala.</p> <p>^a Nach Adjustierung für die unterschiedlichen Expositionszeiten zwischen dem IXE- und FAE-Arm kein statistisch signifikanter Nachteil für Ixekizumab ableitbar.</p>	

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

Ixekizumab vs. Methotrexat

Im Vergleich zu Methotrexat hatte ein statistisch signifikant größerer Anteil der Patienten unter Ixekizumab eine klinisch relevante Verminderung der Psoriasis-Schwere (PASI 75, 90 und 100), ein Erreichen eines patientenrelevanten Therapienutzens bezogen auf die psoriatische Nagelbeteiligung und eine Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Die überlegene Wirksamkeit von Ixekizumab gegenüber Methotrexat wurde über alle Subgruppen beobachtet, d.h. unabhängig von Alter, Geschlecht, Krankheitsschwere/Baseline PASI und ethnischer Herkunft.

Reaktionen an der Injektionsstelle wurden für einen statistisch signifikant größeren Anteil der Patienten im IXE-Arm als im MTX-Arm berichtet, wobei es sich überwiegend um milde

Reaktionen handelte. Aus dem klinischen Studienprogramm von Ixekizumab ergibt sich zudem, dass die Reaktionen an der Injektionsstelle vorübergehend sind und in aller Regel nicht zum Abbruch der Behandlung führen. Hinsichtlich der anderen ausgewählten Sicherheitsvariablen zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Ixekizumab für gastrointestinale UE.

Tabelle 4-106 zeigt eine zusammenfassende Auflistung von positiven Effekten - zugunsten von Ixekizumab - und negativen Effekten - zuungunsten von Ixekizumab – jeweils gegenüber Methotrexat.

Tabelle 4-106: Zusammenfassung der Effekte von Ixekizumab im Vergleich zu Methotrexat in der RHBZ Studie, getrennt nach Effekten zugunsten und zuungunsten des zu bewertenden Arzneimittels Ixekizumab

Positive Effekte (zugunsten von Ixekizumab vs. Methotrexat)	Negative Effekte (zuungunsten von Ixekizumab vs. Methotrexat)
<ul style="list-style-type: none"> • Erreichen eines PASI 75, 90, 100 in Woche 24 (Hinweis auf erheblichen Zusatznutzen) • Erreichen eines patientenrelevanten Therapienutzens bezogen auf die psoriatische Nagelbeteiligung in Woche 24 (NAPPA-PBI) (Anhaltspunkt für nicht quantifizierbaren Zusatznutzen) • Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität in Woche 24 (Anhaltspunkt für beträchtlichen Zusatznutzen) <ul style="list-style-type: none"> ○ Erreichen einer nicht oder kaum beeinträchtigten krankheitsspezifischen gesundheitsbezogenen Lebensqualität in Woche 24 (DLQI 0 oder 1) (Anhaltspunkt für beträchtlichen Zusatznutzen) • Sicherheit (Anhaltspunkt für beträchtlichen Zusatznutzen) <ul style="list-style-type: none"> ○ Gastrointestinale UE bis Woche 24 (Anhaltspunkt für beträchtlichen Zusatznutzen) 	<ul style="list-style-type: none"> • Sicherheit <ul style="list-style-type: none"> ○ Reaktionen an der Injektionsstelle bis Woche 24 (Anhaltspunkt für geringen Schaden)

DLQI: Dermatology Life Quality Index; NAPPA-PBI: Nail Assessment in Psoriasis and Psoriatic Arthritis-Patient Benefit Index; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; UE: unerwünschtes Ereignis.

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

4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.4.2 dargelegten Zusatznutzens sowie dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-107: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie in Frage kommen	
<i>Teilanwendungsgebiet A: Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische und/oder Phototherapie geeignet sind</i>	Gegenüber Fumarsäureester: Erheblich Gegenüber Methotrexat: Erheblich

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.

Nicht zutreffend.

4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.

Nicht zutreffend.

4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.

Nicht zutreffend.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005¹³, Molenberghs 2010¹⁴). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrunde liegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006¹⁵) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%-Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006¹⁶) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

¹³ Burzykowski T (Ed.): *The evaluation of surrogate endpoints*. New York: Springer; 2005.

¹⁴ Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: *A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials*. *Stat Methods Med Res* 2010; 19(3): 205-236.

¹⁵ Burzykowski T, Buyse M. *Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation*. *Pharm Stat* 2006; 5(3): 173-186.

¹⁶ Weir CJ, Walley RJ. *Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review*. *Stat Med* 2006; 25(2): 183-203.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Kontrolle
- Datenherkunft
- verwendete Methodik
- entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
- Untersuchungen zur Robustheit
- ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Nicht zutreffend.

4.6 Liste der eingeschlossenen Studien

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

RHBZ Studie (I1F-EW-RHBZ[e]):

Studienberichte und zusätzliche Auswertungen zur RHBZ Studie: [10, 11]

Eli Lilly and Company. I1F-EW-RHBZ(e): Clinical Trial Protocol. A 24-Week Multicenter, Randomized, Open-Label, Parallel-Group Study Comparing the Efficacy and Safety of Ixekizumab to Fumaric Acid Esters and Methotrexate in Patients with Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis Who Are Naïve to Systemic Treatment with an Extension Period. Stand: 23.09.2016. 2016.

Eli Lilly and Company. I1F-EW-RHBZ 24-Week Clinical Study Report: A 24-Week, Multicenter, Randomized, Open-Label, Parallel-Group Study Comparing the Efficacy and Safety of Ixekizumab to Fumaric Acid Esters and Methotrexate in Patients with Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis who are Naïve to Systemic Treatment with an Extension Period. Stand: 20.02.2017. 2017.

Studienregistereinträge zur RHBZ Studie [61-64]

Eli Lilly and Company. Clinicaltrials.gov: NCT02634801. A Study of Ixekizumab (LY2439821) in Participants With Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis Naive to Systemic Treatment [online]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02634801> [Zugriff: 05.12.2016]. 2016.

Eli Lilly and Company. ICTRP: 2015-002649-69. A 24-Week Multicenter, Randomized, Open-Label, Parallel Group Study Comparing the Efficacy and Safety of Ixekizumab to Fumaric Acid Esters and Methotrexate in Patients with Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis who are Naive to Systemic Treatment [online]. Stand: 22.12.2015. URL: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-002649-69-DE> [Zugriff: 05.12.2016]. 2015.

Eli Lilly Company. EU-CTR: 2015-002649-69. A 24-Week Multicenter, Randomized, Open-Label, Parallel Group Study Comparing the Efficacy and Safety of Ixekizumab to Fumaric Acid Esters and Methotrexate in Patients with Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis who are Naive to Systemic Treatment [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002649-69 [Zugriff: 05.12.2016]. 0000.

Eli Lilly and Company. PharmNet.Bund: 2015-002649-69. A 24-Week Multicenter, Randomized, Open-Label, Parallel Group Study Comparing the Efficacy and Safety of Ixekizumab to Fumaric Acid Esters and Methotrexate in Patients with Moderate-to-Severe

Plaque Psoriasis who are Naive to Systemic Treatment [online]. URL: <https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html> [Zugriff: 05.12.2016]. 0000.

4.7 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge), die Sie im vorliegenden Dokument angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Lilly Deutschland GmbH. Fachinformation Taltz[®] [online]. Stand: 10.2016 [Zugriff: 13.01.2017]. 2016.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV - Beratungsanforderung 2015 B 023 - Ixekizumab zur Behandlung der Plaque-Psoriasis. Stand: 05.2015. 2015.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Information über eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie - Beratungsanforderung 2015-B-023: Ixekizumab zur Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis. Stand: 05.2016. 2016.
4. Biogen GmbH. Fachinformation Fumaderm[®] initial, Fumaderm[®] [online]. Stand: 01.2016. URL: www.fachinfo.de [Zugriff: 13.01.2017]. 2016.
5. mibe GmbH Arzneimittel. Fachinformation Methotrexamed[®] 25 mg/ml Injektionslösung in einer Fertigspritze [online]. Stand: 05.2015. URL: www.fachinfo.de [Zugriff: 13.01.2017]. 2015.
6. PFIZER PHARMA PFE GmbH. Fachinformation Methotrexat „Lederle“ Tabletten [online]. Stand: 06.2016. URL: <http://www.fachinfo.de> [Zugriff: 13.01.2017]. 2016.
7. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. Stand: 07.2016. URL: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1282/VerfO_2016-07-21_iK-2016-10-29.pdf [Zugriff: 23.11.2016]. 2016.
8. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Allgemeine Methoden. Version 4.2. vom 22.04.2015 [online]. Stand: 04.2015. URL: https://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_4-2.pdf [Zugriff: 23.11.2016]. 2015.
9. Eli Lilly and Company. I1F-EW-RHBZ: SAP V2. A 24-Week Multicenter, Randomized, Open-Label, Parallel-Group Study Comparing the Efficacy and Safety of Ixekizumab to

Fumaric Acid Esters and Methotrexate in Patients with Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis Who Are Naïve to Systemic Treatment. Stand: 20.01.2017. 2017.

10. Eli Lilly and Company. I1F-EW-RHBZ(e): Clinical Trial Protocol. A 24-Week Multicenter, Randomized, Open-Label, Parallel-Group Study Comparing the Efficacy and Safety of Ixekizumab to Fumaric Acid Esters and Methotrexate in Patients with Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis Who Are Naïve to Systemic Treatment with an Extension Period. Stand: 23.09.2016. 2016.

11. Eli Lilly and Company. I1F-EW-RHBZ 24-Week Clinical Study Report: A 24-Week, Multicenter, Randomized, Open-Label, Parallel-Group Study Comparing the Efficacy and Safety of Ixekizumab to Fumaric Acid Esters and Methotrexate in Patients with Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis who are Naïve to Systemic Treatment with an Extension Period. Stand: 20.02.2017. 2017.

12. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 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 – Secukinumab. 2015.

13. European Medicines Agency (EMA). GUIDELINE ON CLINICAL INVESTIGATION OF MEDICINAL PRODUCTS INDICATED FOR THE TREATMENT OF PSORIASIS. [online]. Stand: 11.2004. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003329.pdf [Zugriff: 08.12.2016]. 2004.

14. Finlay, A. Y. Current severe psoriasis and the rule of tens. Br J Dermatol 2005; 152(5): 861-7.

15. Fredriksson, T., Pettersson, U. Severe psoriasis--oral therapy with a new retinoid. Dermatologica 1978; 157(4): 238-44.

16. Nast, A., Boehncke, W. H., Mrowietz, U., et al. S3 - Leitlinie zur Therapie der Psoriasis vulgaris - Update 2011 [online]. URL: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/013-0011_S3_Psoriasis_vulgaris_Therapie_01_abgelaufen.pdf [Zugriff: 2.03.2016]. 2011.

17. Augustin, M., Reich, K., Reich, C., Purwins, S., Jeff Rustenbach, S. et al. Quality of psoriasis care in Germany--results of the national study PsoHealth 2007. J Dtsch Dermatol Ges 2008; 6(8): 640-5.

18. Reich, K., Mrowietz, U. Treatment goals in psoriasis. *J Dtsch Dermatol Ges* 2007; 5(7): 566-74.
19. Nast, A., Gisondi, P., Ormerod, A. D., Saiag, P., Smith, C. et al. European S3-Guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris - Update 2015 [online]. URL: <http://onlinelibrary.wiley.com/store/10.1111/jdv.13354/asset/supinfo/jdv13354-sup-0001-DataS1.pdf?v=1&s=b537740852c89200b2131f209dbd2a0af20ead88> [Zugriff: 13.01.2017]. 2015.
20. Canadian Psoriasis Guidelines Committee. Canadian Guidelines for the Management of Plaque Psoriasis [online]. Stand: 06.2009. URL: <http://www.dermatology.ca/wp-content/uploads/2012/01/cdnpsoriasisguidelines.pdf> [Zugriff: 13.01.2017]. 2009.
21. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum 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 - Secukinumab. Stand: 27.11.2015. 2015.
22. Kimball, A. B., Luger, T., Gottlieb, A., Puig, L., Kaufmann, R. et al. Impact of ixekizumab on psoriasis itch severity and other psoriasis symptoms: Results from 3 phase III psoriasis clinical trials. *J Am Acad Dermatol* 2016; 75(6): 1156-1161.
23. Eli Lilly and Company. 1. Patient-Reported Outcome Evidence Dossier - Itch Numeric Rating Scale: A Measure of Itching Severity in Patients with Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis - LY2439821 (ixekizumab) - Plaque Psoriasis. Stand: 22.01.2015. 2015.
24. Korman, N. J., Zhao, Y., Li, Y., Liao, M., Tran, M. H. Clinical symptoms and self-reported disease severity among patients with psoriasis - Implications for psoriasis management. *J Dermatolog Treat* 2015; 26(6): 514-9.
25. Ljosaa, T. M., Rustoen, T., Mork, C., Stubhaug, A., Miaskowski, C. et al. Skin pain and discomfort in psoriasis: an exploratory study of symptom prevalence and characteristics. *Acta Derm Venereol* 2010; 90(1): 39-45.
26. Patruno, C., Napolitano, M., Balato, N., Ayala, F., Megna, M. et al. Psoriasis and skin pain: instrumental and biological evaluations. *Acta Derm Venereol* 2015; 95(4): 432-8.
27. Krueger, G., Koo, J., Lebwohl, M., Menter, A., Stern, R. S. et al. The impact of psoriasis on quality of life: results of a 1998 National Psoriasis Foundation patient-membership survey. *Arch Dermatol* 2001; 137(3): 280-4.

28. Rapp, S. R., Feldman, S. R., Exum, M. L., Fleischer, A. B., Jr., Reboussin, D. M. Psoriasis causes as much disability as other major medical diseases. *J Am Acad Dermatol* 1999; 41(3 Pt 1): 401-7.
29. MaritzCX GmbH. Patientenpräferenzstudie in der Indikation Plaque-Psoriasis - Studienbericht. 2016.
30. Ljosaa, T. M., Mork, C., Stubhaug, A., Moum, T., Wahl, A. K. Skin pain and skin discomfort is associated with quality of life in patients with psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2012; 26(1): 29-35.
31. Sampogna, F., Tabolli, S., Abeni, D. Living with psoriasis: prevalence of shame, anger, worry, and problems in daily activities and social life. *Acta Derm Venereol* 2012; 92(3): 299-303.
32. Mrowietz, U., Kragballe, K., Reich, K., Spuls, P., Griffiths, C. E. et al. Definition of treatment goals for moderate to severe psoriasis: a European consensus. *Arch Dermatol Res* 2011; 303(1): 1-10.
33. Wozel, G. Psoriasis treatment in difficult locations: scalp, nails, and intertriginous areas. *Clinics in Dermatology* 2008; 26(5): 448-59.
34. Augustin, M., Blome, C., Costanzo, A., Dauden, E., Ferrandiz, C. et al. Nail Assessment in Psoriasis and Psoriatic Arthritis (NAPPA): development and validation of a tool for assessment of nail psoriasis outcomes. *Br J Dermatol* 2014; 170(3): 591-8.
35. Lebwohl, M. G., Bachelez, H., Barker, J., Girolomoni, G., Kavanaugh, A. et al. Patient perspectives in the management of psoriasis: Results from the population-based Multinational Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis Survey. *J Am Acad Dermatol* 2014; 70(5): 871-881.e30.
36. Haacke, T. C., Mrowietz, U. Therapie der Nagelpsoriasis. *Akt Dermatol* 2003; 29(12): 517-520.
37. de Jong, E. M., Seegers, B. A., Gulinck, M. K., Boezeman, J. B., van de Kerkhof, P. C. Psoriasis of the nails associated with disability in a large number of patients: results of a recent interview with 1,728 patients. *Dermatology (Basel, Switzerland)* 1996; 193(4): 300-3.

38. Augustin, M., Radtke, M. A., Zschocke, I., Blome, C., Behechtnejad, J. et al. The patient benefit index: a novel approach in patient-defined outcomes measurement for skin diseases. *Arch Dermatol Res* 2009; 301(8): 561-71.
39. Feuerhahn, J., Blome, C., Radtke, M., Augustin, M. Validation of the patient benefit index for the assessment of patient-relevant benefit in the treatment of psoriasis. *Arch Dermatol Res* 2012; 304(6): 433-41.
40. Blome, C., Augustin, M. Nutzermanual - Patient Benefit Index (PBI) - Fragebogen zu patientendefinierten Behandlungszielen und -nutzen bei Hauptkrankheiten. Stand: 28.05.2014. 2014.
41. Blome, C., Augustin, M., Behechtnejad, J., Rustenbach, S. J. Dimensions of patient needs in dermatology: subscales of the patient benefit index. *Arch Dermatol Res* 2011; 303(1): 11-17.
42. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Secukinumab – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. Stand: 08.2015. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-863/2015-09-01_Nutzenbewertung%20IQWiG_Secukinumab.pdf [Zugriff: 23.11.2016]. 2015.
43. Morfeld, M., Bullinger, M., Nantke, J., Brähler, E. Die Version 2.0 des SF-36 Health Survey - Ergebnisse einer bevölkerungsrepräsentativen Studie. *Sozial- und Präventivmedizin* 2005; 50(5): 292-300.
44. Ware, J., Kosinski, M., Bjorner, J., Turner-Bowker, D., Gandek, B. et al. Determining important differences in scores. User's Manual for the SF-36v2 Health Survey. Lincoln, 2007(RI: Quality Metric Inc).
45. Basra, M. K., Fenech, R., Gatt, R. M., Salek, M. S., Finlay, A. Y. The Dermatology Life Quality Index 1994-2007: a comprehensive review of validation data and clinical results. *Br J Dermatol* 2008; 159(5): 997-1035.
46. Finlay, A., Khan, G. Dermatology Life Quality Index (DLQI) - a simple practical measure for routine clinical use. *Clin Exp Dermatol* 1994; 19: 210-16.
47. Cardiff University. Dermatologischer Lebensqualitäts Fragebogen [online]. Stand: 03.2013. URL: <http://www.cardiff.ac.uk/dermatology/files/2014/04/DLQI-German-formatted.pdf> [Zugriff: 24.11.2016]. 2013.

48. Hongbo, Y., Thomas, C. L., Harrison, M. A., Salek, M. S., Finlay, A. Y. Translating the science of quality of life into practice: What do dermatology life quality index scores mean? *The Journal of investigative dermatology* 2005; 125(4): 659-64.
49. von Kiedrowski, R., Dirschka, T., Kirchesch, H., Krähn-Senftleben, G., Petering, H. et al. Psoriasis vulgaris – ein praxisnaher Behandlungspfad. *Der Deutsche Dermatologe* 2011.
50. Eli Lilly and Company. CTD Section 2.5. Clinical Overview - Ixekizumab (LY2439821)-Plaque Psoriasis Indication. Stand: 13.04.2015. 2015.
51. Sampson, H. A., Munoz-Furlong, A., Campbell, R. L., Adkinson, N. F., Jr., Bock, S. A. et al. Second symposium on the definition and management of anaphylaxis: summary report--Second National Institute of Allergy and Infectious Disease/Food Allergy and Anaphylaxis Network symposium. *Ann Emerg Med* 2006; 47(4): 373-80.
52. Mallinckrodt, C., Molenberghs, G., Rathmann, S. Choosing estimands in clinical trials with missing data. *Pharm Stat* 2016.
53. Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel- Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV) § 5 Zusatznutzen [online]. URL: https://www.bgbl.de/xaver/bgbl/start.xav?startbk=Bundesanzeiger_BGBI&bk=Bundesanzeiger_BGBI&start=//*%5b@attr_id=%27bgbl110s2324.pdf%27%5d#_bgbl_%2F%2F*%5B%40attr_id%3D%27bgbl110s2324.pdf%27%5D_1484820573413 [Zugriff: 27.12.2016]. 2014.
54. European Medicines Agency (EMA). ICH Topic E 3. Structure and Content of Clinical Study Reports [online]. Stand: 07.1996. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002832.pdf [Zugriff: 24.11.2016]. 1996.
55. European Medicines Agency (EMA). ICH GENDER CONSIDERATIONS IN THE CONDUCT OF CLINICAL TRIALS [online]. Stand: 01.2005. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2010/01/WC500059887.pdf [Zugriff: 24.11.2016]. 2005.
56. Food and Drug Administration (FDA) Guideline for the study and evaluation of gender differences in the clinical evaluation of drugs; notice. *Federal register* 1993; 58(139): 39406-16.

57. European Medicines Agency (EMA). ICH Topic E 7. Studies in Support of Special Populations: Geriatrics [online]. Stand: 03.1994. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002875.pdf [Zugriff: 24.11.2016]. 1994.

58. Food and Drug Administration (FDA). Guidance for Industry E7 Studies in Support of Special Populations: Geriatrics. Questions and Answers [online]. Stand: 02.2012. URL: <http://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm189544.pdf> [Zugriff: 24.11.2016]. 2012.

59. European Medicines Agency (EMA). ICH Topic E 5 (R1). Ethnic Factors in the Acceptability of Foreign Clinical Data [online]. Stand: 09.1998. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002842.pdf [Zugriff: 24.11.2016]. 1998.

60. Food and Drug Administration (FDA). Collection of Race and Ethnicity Data in Clinical Trials. Guidance for Industry and Food and Drug Administration Staff [online]. Stand: 10.2016. URL: <http://www.fda.gov/ucm/groups/fdagov-public/@fdagov-afda-gen/documents/document/ucm126396.pdf> [Zugriff: 24.11.2016]. 2016.

61. Eli Lilly Company. Clinicaltrials.gov: NCT02634801. A Study of Ixekizumab (LY2439821) in Participants With Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis Naive to Systemic Treatment [online]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02634801> [Zugriff: 05.12.2016]. 2016.

62. Eli Lilly and Company. ICTRP: 2015-002649-69. A 24-Week Multicenter, Randomized, Open-Label, Parallel Group Study Comparing the Efficacy and Safety of Ixekizumab to Fumaric Acid Esters and Methotrexate in Patients with Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis who are Naive to Systemic Treatment [online]. Stand: 22.12.2015. URL: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-002649-69-DE> [Zugriff: 05.12.2016]. 2015.

63. Eli Lilly Company. EU-CTR: 2015-002649-69. A 24-Week Multicenter, Randomized, Open-Label, Parallel Group Study Comparing the Efficacy and Safety of Ixekizumab to Fumaric Acid Esters and Methotrexate in Patients with Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis who are Naive to Systemic Treatment [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002649-69 [Zugriff: 05.12.2016]. 0000.

64. Eli Lilly Company. PharmNet.Bund: 2015-002649-69. A 24-Week Multicenter, Randomized, Open-Label, Parallel Group Study Comparing the Efficacy and Safety of Ixekizumab to Fumaric Acid Esters and Methotrexate in Patients with Moderate-to-Severe

Plaque Psoriasis who are Naive to Systemic Treatment [online]. URL: <https://www.pharmnetbund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html> [Zugriff: 05.12.2016]. 0000.

65. Langenbruch, A., Radtke, M. A., Jacobi, A., Purwins, S., Haack, K. et al. Quality of psoriasis care in Germany: results of the national health care study "PsoHealth3". Arch Dermatol Res 2016; 308(6): 401-8.

66. Augustin, M., Spehr, C., Radtke, M. A., Boehncke, W. H., Luger, T. et al. German psoriasis registry PsoBest: objectives, methodology and baseline data. J Dtsch Dermatol Ges 2014; 12(1): 48-57.

67. Radtke, M. A., Herberger, K., Franzke, N., Augustin, M. Psoriasis vulgaris. Mehr als nur eine Hauterkrankung [online]. URL: <http://www.pharmazeutische-zeitung.de/index.php?id=32328> [Zugriff: 08.12.2016]. 2010.

68. Reich, K., Domm, S., Mrowietz, U. Methotrexate therapy in dermatology. J Dtsch Dermatol Ges 2012; 10(5): 363-70.

69. Bryant, B. G. Treatment of psoriasis. Am J Hosp Pharm 1980; 37(6): 814-20.

70. Tung, J. P., Maibach, H. I. The practical use of methotrexate in psoriasis. Drugs 1990; 40(5): 697-712.

71. Balak, D. Fumaric acid esters in the management of psoriasis. Psoriasis: Targets and Therapy 2015; 5: 9-23.

72. Mrowietz, U., Szepietowski, J. C., Loewe, R., van de Kerkhof, P., Lamarca, R. et al. Efficacy and safety of LAS41008 (dimethyl fumarate) in adults with moderate-to-severe chronic plaque psoriasis: a randomized, double-blind, Fumaderm(R) - and placebo-controlled trial (BRIDGE). Br J Dermatol 2016.

73. Arnold, T., Schaarschmidt, M. L., Herr, R., Fischer, J. E., Goerdts, S. et al. Drug survival rates and reasons for drug discontinuation in psoriasis. J Dtsch Dermatol Ges 2016; 14(11): 1089-1099.

74. World Health Organization. A67/VR/9 - SIXTY-SEVENTH WORLD HEALTH ASSEMBLY - Psoriasis. 2014.

75. Puig, L., Thom, H., Mollon, P., Tian, H., Ramakrishna, G. S. Clear or almost clear skin improves the quality of life in patients with moderate-to-severe psoriasis: a systematic review and meta-analysis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2016: 1-8.

76. Reich, K., Lomaga, M., Hennekes, C., Dossenbach, M., Wilhelm, S. et al. Efficacy and safety of ixekizumab compared to ustekinumab in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: A randomized head-to-head trial. Abstract number: D3T01.1K.: 25th Congress of the European Academy of Dermatology and Venerology (EADV). Vienna, Austria. 2016.

77. Cochrane Collaboration. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. Version 5.1.0 Part 2: General methods for Cochrane reviews, 6 Searching for studies, 6.4 Designing search strategies, 6.4.11 Search filters, Box 6.4.b Cochrane Highly Sensitive Search Strategy 2008 sensitive and precise PubMed [online]. Stand: 03.2011. URL: http://handbook.cochrane.org/chapter_6/box_6_4_b_cochrane_hsss_2008_sensprec_pubmed.htm [Zugriff: 04.05.2015]. 2011.

78. Saurat, J. H., Stingl, G., Dubertret, L., Papp, K., Langley, R. G. et al. Efficacy and safety results from the randomized controlled comparative study of adalimumab vs. methotrexate vs. placebo in patients with psoriasis (CHAMPION). *Br J Dermatol* 2008; 158(3): 558-66.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Literaturrecherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten):

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	08.12.2010	
Zeitsegment	1980 to 2010 week 50	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ¹⁷] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Meglitinide/	848
2	Nateglinide/	1686
3	Repaglinide/	2118
4	(glinid* or meglitinid* or nateglinid* or repaglinid*).ab,ti.	1069
5	(starlix or novonorm or novo norm or prandin).ab,ti.	32
6	(105816-04-4 or 135062-02-1).rn.	2854
7	or/1-6	3467
8	Diabetes mellitus/	224164
9	Non Insulin dependent Diabetes mellitus/	91081
10	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	379777
11	or/8-10	454517
12	(random* or double-blind*).tw.	650136
13	placebo*.mp.	243550
14	or/12-13	773621
15	and/7,11,14	719

¹⁷ Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Datenbankname	CENTRAL	
Suchoberfläche	The Cochrane Library	
Datum der Suche	07.12.2016	
Zeitsegment	Keine Einschränkung	
Suchfilter	Suche in „ALL TEXT“	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Ixekizumab (Word variations have been searched)	50
2	TALTZ (Word variations have been searched)	0
3	Taltz (Word variations have been searched)	0
4	Ly2439821 (Word variations have been searched)	8
5	#1 or #2 or #3 or #4	54
6	#1 or #2 or #3 or #4 in Trials	49

Datenbankname	Embase® Embase Alert®	
Suchoberfläche	ProQuest® Dialog®	
Datum der Suche	29.04.2016	
Zeitsegment	Keine Einschränkung	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien <u>angelehnt</u> an Wong 2006 [Quelle ¹⁸] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity, Syntax wurde von http://osh.cochrane.org/embase übernommen (best optimization of sensitivity and specificity) Medizinische Synonyme wurden eingeschlossen.	
S	Suchbegriffe	Ergebnis
S1	ixekizumab	345°
S2	TALTZ	1°
S3	Taltz	1°
S4	Ly2439821	16°
S5	S1 OR S2 OR S3 OR S4	349°
S6	ti(random*) OR ab(random*)	1.188.902*
S7	ti(placebo*) OR ab(placebo*)	262.369*
S8	ti(double NEAR/1 blind*) OR ab(double NEAR/1 blind*)	185.686*
S9	EMB.EXACT.EXPLODE("placebo")	302.339*
S10	S6 OR S7 OR S8 OR S9	1.432.000*
S11	S5 AND S10	147°
* Duplikate werden aus der Suche entfernt, sind jedoch in der Anzahl der Ergebnisse eingeschlossen.		
° Duplikate werden aus der Suche und aus der Anzahl der Ergebnisse entfernt.		

¹⁸ Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

Datenbankname	Embase® Embase Alert®	
Suchoberfläche	ProQuest® Dialog®	
Datum der Suche	07.12.2016	
Zeitsegment	Veröffentlicht nach dem 29.04.2016	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien angelehnt an Wong 2006 [Quelle ¹⁹ – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity, Syntax wurde von http://osh.cochrane.org/embase übernommen (best optimization of sensitivity and specificity) Medizinische Synonyme wurden eingeschlossen.	
S	Suchbegriffe	Ergebnis
S1	ixekizumab	482°
S2	TALTZ	10°
S3	Taltz	10°
S4	Ly2439821	17°
S5	S1 OR S2 OR S3 OR S4	487°
S6	ti(random*) OR ab(random*)	1.142.862*
S7	ti(placebo*) OR ab(placebo*)	249.730*
S8	ti(double NEAR/1 blind*) OR ab(double NEAR/1 blind*)	176.421*
S9	EMB.EXACT.EXPLODE("placebo")	325.099*
S10	S6 OR S7 OR S8 OR S9	1.381.402*
S11	S5 AND S10	237°
S12	(S5 AND S10) and (pd(>20160429))	79°
* Duplikate werden aus der Suche entfernt, sind jedoch in der Anzahl der Ergebnisse eingeschlossen.		
° Duplikate werden aus der Suche und aus der Anzahl der Ergebnisse entfernt.		

¹⁹ Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

Datenbankname	MEDLINE®	
Suchoberfläche	ProQuest® Dialog®	
Datum der Suche	28.04.2016	
Zeitsegment	Veröffentlicht bis 28.04.2016	
Suchfilter	<p>Die Suche wurde in Anlehnung an den Filter „Cochrane Highly sensitive Search Strategy for identifying randomized trials in MEDLINE: sensitivity- and precision-maximizing version (2008 Revision)“ aufgebaut (http://handbook.cochrane.org/chapter_6/box_6_4_b_cochrane_hsss_2008_sensprec_pu_bmed.htm) [77].</p> <p>Die Synthax von PubMed wurde entsprechend auf ProQuest übertragen. Medizinische Synonyme wurden eingeschlossen.</p>	
S	Suchbegriffe	Ergebnis
S1	ixekizumab	76°
S2	TALTZ	1°
S3	Taltz	1°
S4	Ly2439821	30°
S5	S1 OR S2 OR S3 OR S4	87°
S6	ti(randomized) OR ab(randomized)	444.157*
S7	ti(randomly) OR ab(randomly)	250.292*
S8	ti(placebo) OR ab(placebo)	175.094*
S9	ti(trial)	203.799*
S10	MESH.EXACT("Clinical Trials as Topic")	175.208*
S11	rtype.exact("Clinical Trial, Phase III")	10.729*
S12	rtype.exact("Controlled Clinical Trial")	90.238*
S13	rtype.exact("Randomized Controlled Trial")	409.850*
S14	S6 OR S7 OR S8 OR S9 OR S10 OR S11 OR S12 OR S13	1.065.625*
S15	MESH.EXACT.EXPLODE("Animals")	19.955.402*
S16	MESH.EXACT.EXPLODE("Humans")	15.7535.959*
S17	S15 NOT S16	4.203.443*
S18	S14 NOT S17	983.492*
S19	S18 AND S5	26°
* Duplikate werden aus der Suche entfernt, sind jedoch in der Anzahl der Ergebnisse eingeschlossen.		
° Duplikate werden aus der Suche und aus der Anzahl der Ergebnisse entfernt.		

Datenbankname	MEDLINE®	
Suchoberfläche	ProQuest® Dialog®	
Datum der Suche	07.12.2016	
Zeitsegment	Veröffentlicht nach dem 28.04.2016	
Suchfilter	<p>Die Suche wurde in Anlehnung an den Filter „Cochrane Highly sensitive Search Strategy for identifying randomized trials in MEDLINE: sensitivity- and precision-maximizing version (2008 Revision)“ aufgebaut (http://handbook.cochrane.org/chapter_6/box_6_4_b_cochrane_hsss_2008_sensprec_pu_bmed.htm) [77].</p> <p>Die Synthax von PubMed wurde entsprechend auf ProQuest übertragen. Medizinische Synonyme wurden eingeschlossen.</p>	
S	Suchbegriffe	Ergebnis
S1	ixekizumab	119°
S2	TALTZ	4°
S3	Taltz	4°
S4	Ly2439821	10°
S5	S1 OR S2 OR S3 OR S4	122°
S6	ti(randomized) OR ab(randomized)	467.931*
S7	ti(randomly) OR ab(randomly)	261.819*
S8	ti(placebo) OR ab(placebo)	180.718*
S9	ti(trial)	215.145*
S10	MESH.EXACT("Clinical Trials as Topic")	177.498*
S11	rtype.exact("Clinical Trial, Phase III")	11.374*
S12	rtype.exact("Controlled Clinical Trial")	90.885*
S13	rtype.exact("Randomized Controlled Trial")	422.606*
S14	S6 OR S7 OR S8 OR S9 OR S10 OR S11 OR S12 OR S13	1.106.235*
S15	MESH.EXACT.EXPLODE("Animals")	20.364.245*
S16	MESH.EXACT.EXPLODE("Humans")	16.092.575*
S17	S15 NOT S16	4.271.670*
S18	S14 NOT S17	1.021.109*
S19	S18 AND S5	47°
S20	(S18 AND S5) and (pd(>20160428))	22°
* Duplikate werden aus der Suche entfernt, sind jedoch in der Anzahl der Ergebnisse eingeschlossen.		
° Duplikate werden aus der Suche und aus der Anzahl der Ergebnisse entfernt.		

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jedes durchsuchte Studienregister ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters (z. B. [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)), die Internetadresse, unter der das Studienregister erreichbar ist (z. B. <http://www.clinicaltrials.gov>), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	08.12.2010
Suchstrategie	(Starlix OR Novonorm OR Prandin OR Nateglinid OR Repaglinid) [ALL-FIELDS] AND ("Phase II" OR "Phase III" OR "Phase IV") [PHASE]
Treffer	23

Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	05.12.2016
Suchstrategie	"ixekizumab" OR "TALTZ" OR "Taltz" OR "Ly2439821" OR "LY2439821"
Treffer	22
Offensichtliche Verletzung der Einschlusskriterien	21
Einschluss	1 (RHBZ)

Studienregister	ICTRP
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	05.12.2016
Suchstrategie	"ixekizumab" OR "TALTZ" OR "Taltz" OR "Ly2439821" OR "LY2439821"
Treffer	107 Einträge für 32 Studien

Offensichtliche Verletzung der Einschlusskriterien	31
Einschluss	1 (RHBZ)

Studienregister	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/
Datum der Suche	05.12.2016
Suchstrategie	"ixekizumab" OR "TALTZ" OR "Taltz" OR "Ly2439821" OR "LY2439821"
Treffer	16
Offensichtliche Verletzung der Einschlusskriterien	15
Einschluss	1 (RHBZ)

Studienregister	Klinische Prüfungen PharmNet.Bund
Internetadresse	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm
Datum der Suche	05.12.2016
Suchstrategie	Suche jedes Begriffs jeweils in „Textfelder“ „Active Substance“ und „Product Name/Code“: "ixekizumab" ODER "TALTZ" ODER "Ly2439821"
Treffer	12 Einträge
Offensichtliche Verletzung der Einschlusskriterien	11
Einschluss	1 (RHBZ)
*Auf die Dokumentation einer weiteren Suche mit „Taltz“ oder "LY2439821" wurde verzichtet, da diese nur Duplikate ergab.	

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)

Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der /den bibliografischen Literaturrecherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Es wurden keine im Volltext gesichteten Dokumente ausgeschlossen.

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
ICTRP			
[1]	2015-002628-14	A Multicenter, Randomized, Double-Blind Study Comparing the Efficacy and Safety of Ixekizumab Versus Placebo in Patients with Moderate-to-Severe Genital Psoriasis - IXORA-Q [online]. Stand: 13.07.016. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-002628-14-NL [Zugriff: 05.12.2016]. 2016.	A3
[2]	2015-003938-27	ICTRP: 2015-003938-27. A 52 Week Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Ixekizumab (LY2439821) in bDMARD Naive Patients with Nonradiographic Axial Spondyloarthritis [online]. Stand: 8.08.2016. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-003938-27-DE [Zugriff: 05.12.2016]. 2016.	A1
[3]	2015-003932-11	ICTRP: 2015-003932-11. A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Active and Placebo-Controlled 16 Week Study Followed by Long Term Evaluation of Efficacy and Safety of Ixekizumab (LY2439821) in bDMARD-Naive Patients with Radiographic Axial Spondyloarthritis - CoASt-V [online]. Stand: 25.04.2016. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-003932-11-DE [Zugriff: 05.12.2016]. 2016.	A1
[4]	2015-003937-84	ICTRP: 2015-003937-84. A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled 16 Week Study Followed by Long Term Evaluation of Efficacy and Safety of Ixekizumab (LY2439821) in TNFi-Experienced Patients with Radiographic Axial Spondyloarthritis - CoASt-W [online]. Stand: 23.05.2016. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-003937-84-GB [Zugriff: 05.12.2016]. 2015.	A1
[5]	2015-002433-22	ICTRP: 2015-002433-22. A Phase 3, Multicenter Study with a 36-Week Open-Label Period Followed by a Randomized Double-Blind Withdrawal Period from Week 36 to Week 104 to Evaluate the Long Term Efficacy and Safety of Ixekizumab (LY2439821) 80 mg Every 2 Weeks in Biologic Disease-Modifying Antirheumatic Drug-Naive Patients with Active Psoriatic Arthritis [online]. Stand: 14 March 2016. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002433-22 [Zugriff: 05.12.2016]. 2015.	A1
[6]	NCT02543918	ICTRP: NCT02543918. Vaccination Response Following Administration of Ixekizumab to Healthy Subjects [online]. Stand: 18.01.2016. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02543918 [Zugriff: 05.12.2016]. 2015.	A1
[7]	2015-000190-12	ICTRP: 2015-000190-12. A Multicenter, Randomized, Double-Blind Study Comparing the Efficacy and Safety of Ixekizumab Dosing Regimens in Patients with Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis [online]. Stand: 17.08.2015. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-000190-12-DE [Zugriff: 05.12.2016]. 2015.	A3

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
[8]	NCT02387801	ICTRP: NCT02387801. Early Onset of Clinical Improvement With Ixekizumab in Patients With Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis [online]. Stand: 15.02.2016. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02387801 [Zugriff: 05.12.2016]. 2015.	A3
[9]	NCT02349295	ICTRP: NCT02349295. A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo Controlled 24-Week Study Followed by Long Term Evaluation of Efficacy and Safety of Ixekizumab (LY2439821) in Biologic Disease-Modifying Antirheumatic Drug-Experienced Patients With Active Psoriatic Arthritis [online]. Stand: 17.10.2016. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02349295 [Zugriff: 05.12.2016]. 2014.	A1
[10]	2011-002325-22	ICTRP: 2011-002325-22. A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Active and Placebo-Controlled 16-Week Study Followed by Long-Term Evaluation of Efficacy and Safety of Ixekizumab (LY2439821) in Patients with Active Ankylosing Spondylitis - SPIRIT-A1 [online]. Stand: 12.05.2014. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-002325-22-GB [Zugriff: 05.12.2016]. 2013.	A1
[11]	NCT01870284	ICTRP: NCT01870284. A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Active and Placebo-Controlled 16-Week Study Followed by Long Term Evaluation of Efficacy and Safety of Ixekizumab (LY2439821) in Patients With Active Ankylosing Spondylitis [online]. Stand: 19.02.2015. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01870284 [Zugriff: 05.12.2016]. 2013.	A1
[12]	NCT01777191	ICTRP: NCT01777191. Pharmacokinetic Evaluations of Ixekizumab Following Subcutaneous Administration Using Prefilled Syringe or Auto-Injector in Patients With Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis [online]. Stand: 19.02.2015. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01777191 [Zugriff: 05.12.2016]. 2013.	A3
[13]	2011-002326-49	ICTRP: 2011-002326-49. A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Active and Placebo-Controlled 24-Week Study Followed by Long-Term Evaluation of Efficacy and Safety of Ixekizumab (LY2439821) in Biologic Disease-Modifying Antirheumatic Drug-Naive Patients with Active Psoriatic Arthritis - SPIRIT-P1 [online]. Stand: 4.03.2013. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-002326-49-GB [Zugriff: 05.12.2016]. 2012.	A1
[14]	NCT01695239	ICTRP: NCT01695239. A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Active and Placebo-Controlled 24-Week Study Followed by Long Term Evaluation of Efficacy and Safety of Ixekizumab (LY2439821) in Biologic Disease-Modifying Antirheumatic Drug-Naive Patients With Active Psoriatic Arthritis [online]. Stand: 19.02.2015. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01695239 [Zugriff: 05.12.2016]. 2012.	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
[15]	JapicCTI-121952	ICTRP: JapicCTI-121952. A Multicenter Study with a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Induction Dosing Period Followed by a Randomized Maintenance Dosing Period and a Long-Term Extension Period to Evaluate the Efficacy and Safety of LY2439821 in Patients with Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis. [online]. Stand: 7.11.2016. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-121952 [Zugriff: 05.12.2016]. 2016.	A3
[16]	2011-004368-31	ICTRP: 2011-004368-31. A 12-Week Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo Controlled Study Comparing the Efficacy and Safety of LY2439821 to Etanercept and Placebo in Patients with Moderate to Severe Plaque Psoriasis with a Long-Term Extension Period - UNCOVER Study-3 [online]. Stand: 4.01.2016. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-004368-31-HU [Zugriff: 05.12.2016]. 2012.	A3
[17]	NCT01646177	ICTRP: NCT01646177. A 12-Week Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study Comparing the Efficacy and Safety of LY2439821 to Etanercept and Placebo in Patients With Moderate to Severe Plaque Psoriasis With a Long-Term Extension Period [online]. Stand: 19.02.2015. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01646177 [Zugriff: 05.12.2016]. 2012.	A3
[18]	NCT01624233	ICTRP: NCT01624233. A Multicenter, Open-Label, Long-Term Study to Evaluate the Efficacy and Safety of LY2439821 in Japanese Patients With Moderate-to-Severe Psoriasis [online]. Stand: 19.02.2015. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01624233 [Zugriff: 05.12.2016]. 2012.	A3
[19]	NCT01597245	ICTRP: NCT01597245. A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study Comparing the Efficacy and Safety of LY2439821 to Etanercept and Placebo in Patients With Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis [online]. Stand: 19.02.2015. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01597245 [Zugriff: 05.12.2016]. 2012.	A3
[20]	2011-004350-26	ICTRP: 2011-004350-26. A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study Comparing the Efficacy and Safety of LY2439821 to Etanercept and Placebo in Patients with Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis - The UNCOVER Study-2 [online]. Stand: 16.11.2015. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-004350-26-DE [Zugriff: 05.12.2016]. 2012.	A3
[21]	2011-002970-22	ICTRP: 2011-002970-22. Protocol IIF-MC-RHAZ A Multicenter Study with a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Induction Dosing Period Followed by a Randomized Maintenance Dosing Period and a Long-Term Extension Period to Evaluate the Efficacy and Safety of LY2439821 in Patients with Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis - UNCOVER-1 [online]. Stand: 13.06.2016. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-002970-22-DE [Zugriff: 05.12.2016]. 2011.	A3

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
[22]	NCT01474512	ICTRP: NCT01474512. A Multicenter Study With a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Induction Dosing Period Followed by a Randomized Maintenance Dosing Period and a Long- Term Extension Period to Evaluate the Efficacy and Safety of LY2439821 in Patients With Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis [online]. Stand: 19.02.2015. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01474512 [Zugriff: 05.12.2016]. 2011.	A3
[23]	NCT01253265	ICTRP: NCT01253265. Multiple-Dose, Dose Escalation Study to Evaluate Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of LY2439821 in Japanese Patients With Rheumatoid Arthritis on Concomitant Methotrexate Treatment [online]. Stand: 19.02.2015. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01253265 [Zugriff: 05.12.2016]. 2010.	A1
[24]	NCT01236118	ICTRP: NCT01236118. An Open-Label Extension Study to Evaluate Safety and Tolerability of Multiple Subcutaneous Doses of LY2439821 in Japanese Patients With Rheumatoid Arthritis on Concomitant Methotrexate [online]. Stand: 19.02.2015. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01236118 [Zugriff: 05.12.2016]. 2010.	A1
[25]	JapicCTI-101317	ICTRP: JapicCTI-101317. An Open-Label Extension Study to Evaluate Safety and Tolerability of Multiple Subcutaneous Doses of LY2439821 in Japanese Patients with Rheumatoid Arthritis on Concomitant Methotrexate [online]. Stand: 20.06.2016. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-101317 [Zugriff: 05.12.2016]. 2013.	A1
[26]	2010-018948-14	ICTRP: 2010-018948-14. A Dose-Ranging And Efficacy Study of LY2439821 (an Anti-IL-17 Antibody) in Patients With Moderate-To-Severe Psoriasis [online]. Stand: 16.08.2016. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-018948-14-DK [Zugriff: 05.12.2016]. 2010.	A3
[27]	JapicCTI-101142	ICTRP: JapicCTI-101142. Multiple-Dose, Dose Escalation Study to Evaluate Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of LY2439821 in Japanese Patients with Rheumatoid Arthritis on Concomitant Methotrexate Treatment [online]. Stand: 20.06.2016. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-101142 [Zugriff: 05.12.2016]. 2012.	A1
[28]	NCT01107457	ICTRP: NCT01107457. A Dose-Ranging And Efficacy Study of LY2439821 (An Anti-IL-17 Antibody) In Patients With Moderate-To-Severe Psoriasis [online]. Stand: 19.02.2015. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01107457 [Zugriff: 05.12.2016]. 2010.	A3
[29]	2009-009696-34	ICTRP: 2009-009696-34. A Phase 2 Dose-Ranging Study of Multiple Subcutaneous Doses of LY2439821 (an Anti-IL-17 Antibody) in Patients with Active Rheumatoid Arthritis on Concomitant DMARD Therapy [online]. Stand: 24.04.2012. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-009696-34-DE [Zugriff: 05.12.2016]. 2009.	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
[30]	JapicCTI-163261	ICTRP: JapicCTI-163261. A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Active and Placebo-Controlled 16 Week Study Followed by Long Term Evaluation of Efficacy and Safety of Ixekizumab (LY2439821) in bDMARD-Naive Patients with Radiographic Axial Spondyloarthritis [online]. Stand: 20.06.2016. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-163261 [Zugriff: 05.12.2016]. 2016.	A1
[31]	2015-000892-28	ICTRP: 2015-000892-28. Protocol IIF-MC-RHBS A 52-Week Multicenter, Randomized, Blinded, Parallel Group Study Comparing the Efficacy and Safety of Ixekizumab to Ustekinumab in Patients with Moderate to Severe Plaque Psoriasis - IXORA - S [online]. Stand: 14.11.2016. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-000892-28-DE [Zugriff: 05.12.2016]. 2015.	A2
Clinicaltrials.gov			
[32]	NCT01870284	Clinicaltrials.gov: NCT01870284. Study of Ixekizumab in Participants With Active Ankylosing Spondylitis (AS) [online]. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01870284 [Zugriff: 05.12.2016]. 2014.	A1
[33]	NCT01695239	Clinicaltrials.gov: NCT01695239. A Study of Ixekizumab in Participants With Active Psoriatic Arthritis [online]. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01695239 [Zugriff: 05.12.2016]. 2016.	A1
[34]	NCT02696785	Clinicaltrials.gov: NCT02696785. A Study of Ixekizumab (LY2439821) in bDMARD-Naive Participants With Radiographic Axial Spondyloarthritis [online]. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02696785 [Zugriff: 05.12.2016]. 2016.	A1
[35]	NCT02696798	Clinicaltrials.gov: NCT02696798. A Study of Ixekizumab (LY2439821) in TNF Inhibitor Experienced Participants With Radiographic Axial Spondyloarthritis [online]. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02696798 [Zugriff: 05.12.2016]. 2016.	A1
[36]	NCT02349295	Clinicaltrials.gov: NCT02349295. A Study of Ixekizumab (LY2439821) in Participants With Active Psoriatic Arthritis [online]. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02349295 [Zugriff: 05.12.2016]. 2016.	A1
[37]	NCT01777191	Clinicaltrials.gov: NCT01777191. Evaluation of Ixekizumab Using Auto-Injector or Prefilled Syringe in Participants With Moderate to Severe Plaque Psoriasis [online]. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01777191 [Zugriff: 05.12.2016]. 2016.	A3
[38]	NCT02584855	Clinicaltrials.gov: NCT02584855. A Long-Term Efficacy and Safety Study of Ixekizumab (LY2439821) in Participants With Active Psoriatic Arthritis [online]. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02584855 [Zugriff: 05.12.2016]. 2016.	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
[39]	NCT02513550	Clinicaltrials.gov: NCT02513550. A Study Comparing Different Dosing Regimens of Ixekizumab (LY2439821) in Participants With Moderate to Severe Plaque Psoriasis [online]. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02513550 [Zugriff: 05.12.2016]. 2016.	A3
[40]	NCT02387801	Clinicaltrials.gov: NCT02387801. A Study of the Early Activity of Ixekizumab (LY2439821) in Moderate-to-Severe Psoriasis [online]. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02387801 [Zugriff: 05.12.2016]. 2016.	A3
[41]	NCT02718898	Clinicaltrials.gov: NCT02718898. A Study of Ixekizumab (LY2439821) in Participants With Moderate-to-Severe Genital Psoriasis [online]. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02718898 [Zugriff: 05.12.2016]. 2016.	A3
[42]	NCT01597245	Clinicaltrials.gov: NCT01597245. A Phase 3 Study in Participants With Moderate to Severe Psoriasis (UNCOVER-2) [online]. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01597245 [Zugriff: 05.12.2016]. 2016.	A3
[43]	NCT02543918	Clinicaltrials.gov: NCT02543918. A Study of the Immune Response to Vaccines and Ixekizumab (LY2439821) in Healthy Participants [online]. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02543918 [Zugriff: 05.12.2016]. 2016.	A1
[44]	NCT01646177	Clinicaltrials.gov: NCT01646177. A Study in Participants With Moderate to Severe Psoriasis (UNCOVER-3) [online]. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01646177 [Zugriff: 05.12.2016]. 2016.	A3
[45]	NCT01107457	Clinicaltrials.gov: NCT01107457. A Study in Participants With Moderate to Severe Psoriasis [online]. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01107457 [Zugriff: 05.12.2016]. 2015.	A3
[46]	NCT00966875	Clinicaltrials.gov: NCT00966875. A Study in Patients With Rheumatoid Arthritis [online]. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00966875 [Zugriff: 05.12.2016]. 2016.	A1
[47]	NCT01624233	Clinicaltrials.gov: NCT01624233. A Study in Japanese Participants With Moderate-to-Severe Psoriasis [online]. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01624233 [Zugriff: 05.12.2016]. 2016.	A3
[48]	NCT01236118	Clinicaltrials.gov: NCT01236118. A Study of LY2439821 in Rheumatoid Arthritis [online]. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01236118 [Zugriff: 05.12.2016]. 2016.	A1
[49]	NCT01474512	Clinicaltrials.gov: NCT01474512. A Phase 3 Study in Participants With Moderate to Severe Psoriasis [online]. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01474512 [Zugriff: 05.12.2016]. 2016.	A3
[50]	NCT01253265	Clinicaltrials.gov: NCT01253265. A Study in Rheumatoid Arthritis [online]. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01253265 [Zugriff: 05.12.2016]. 2016.	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
[51]	NCT02757352	Clinicaltrials.gov: NCT02757352. A Study of Ixekizumab (LY2439821) in Participants With Nonradiographic Axial Spondyloarthritis [online]. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02757352 [Zugriff: 05.12.2016]. 2016.	A1
[52]	NCT02561806	Clinicaltrials.gov: NCT02561806. A Study of Ixekizumab (LY2439821) in Participants With Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis [online]. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02561806 [Zugriff: 05.12.2016]. 2016.	A2
EU-CTR			
[53]	2011-002326-49	EU-CTR: 2011-002326-49. A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Active and Placebo-Controlled 24-Week Study Followed by Long-Term Evaluation of Efficacy and Safety of Ixekizumab (LY2439821) in Biologic Disease-Modifying Antirheumatic Drug-Naive Patients with Active Psoriatic Arthritis [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002326-49 [Zugriff: 05.12.2016]. 0000.	A1
[54]	2010-018948-14	EU-CTR: 2010-018948-14. A Dose-Ranging And Efficacy Study of LY2439821 (an Anti-IL-17 Antibody) in Patients With Moderate-To-Severe Psoriasis [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-018948-14 [Zugriff: 05.12.2016]. 0000.	A3
[55]	2011-004368-31	EU-CTR: 2011-004368-31. A 12-Week Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo Controlled Study Comparing the Efficacy and Safety of LY2439821 to Etanercept and Placebo in Patients with Moderate to Severe Plaque Psoriasis with a Long-Term Extension Period [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004368-31 [Zugriff: 05.12.2016]. 0000.	A3
[56]	2011-002325-22	EU-CTR: 2011-002325-22. A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Active and Placebo-Controlled 16-Week Study Followed by Long-Term Evaluation of Efficacy and Safety of Ixekizumab (LY2439821) in Patients with Active Ankylosing Spondylitis [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002325-22 [Zugriff: 05.12.2016]. 0000.	A1
[57]	2011-002328-42	EU-CTR: 2011-002328-42. Protocol IIF-MC-RHBE A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled 24-Week Study Followed by Long-Term Evaluation of Efficacy and Safety of Ixekizumab (LY2439821) in Biologic Disease-Modifying Antirheumatic Drug-Experienced Patients with Active Psoriatic Arthritis [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002328-42 [Zugriff: 05.12.2016]. 0000.	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
[58]	2015-002433-22	EU-CTR: 2015-002433-22. A Phase 3, Multicenter Study with a 36-Week Open-Label Period Followed by a Randomized Double-Blind Withdrawal Period from Week 36 to Week 104 to Evaluate the Long Term Efficacy and Safety of Ixekizumab (LY2439821) 80 mg Every 2 Weeks in Biologic Disease-Modifying Antirheumatic Drug-Naive Patients with Active Psoriatic Arthritis [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002433-22 [Zugriff: 05.12.2016]. 0000.	A1
[59]	2015-003938-27	EU-CTR: 2015-003938-27. A 52 Week Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Ixekizumab (LY2439821) in bDMARD Naive Patients with Nonradiographic Axial Spondyloarthritis [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003938-27 [Zugriff: 05.12.2016]. 0000.	A1
[60]	2011-002970-22	EU-CTR: 2011-002970-22. Protocol IIF-MC-RHAZ. A Multicenter Study with a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Induction Dosing Period Followed by a Randomized Maintenance Dosing Period and a Long-Term Extension Period to Evaluate the Efficacy and Safety of LY2439821 in Patients with Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002970-22 [Zugriff: 05.12.2016]. 0000.	A3
[61]	2015-003932-11	EU-CTR: 2015-003932-11. A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Active and Placebo-Controlled 16 Week Study Followed by Long Term Evaluation of Efficacy and Safety of Ixekizumab (LY2439821) in bDMARD-Naive Patients with Radiographic Axial Spondyloarthritis [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003932-11 [Zugriff: 05.12.2016]. 0000.	A1
[62]	2015-000190-12	EU-CTR: 2015-000190-12. A Multicenter, Randomized, Double-Blind Study Comparing the Efficacy and Safety of Ixekizumab Dosing Regimens in Patients with Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000190-12 [Zugriff: 05.12.2016]. 0000.	A3
[63]	2011-004350-26	EU-CTR: 2011-004350-26. A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study Comparing the Efficacy and Safety of LY2439821 to Etanercept and Placebo in Patients with Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004350-26 [Zugriff: 05.12.2016]. 0000.	A3
[64]	2015-003937-84	EU-CTR: 2015-003937-84. A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled 16 Week Study Followed by Long Term Evaluation of Efficacy and Safety of Ixekizumab (LY2439821) in TNFi-Experienced Patients with Radiographic Axial Spondyloarthritis [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003937-84 [Zugriff: 05.12.2016]. 0000.	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
[65]	2009-009696-34	EU-CTR: 2009-009696-34. A Phase 2 Dose-Ranging Study of Multiple Subcutaneous Doses of LY2439821 (an Anti-IL-17 Antibody) in Patients with Active Rheumatoid Arthritis on Concomitant DMARD Therapy [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-009696-34 [Zugriff: 05.12.2016]. 0000.	A1
[66]	2015-002628-14	EU-CTR: 2015-002628-14. A Multicenter, Randomized, Double-Blind Study Comparing the Efficacy and Safety of Ixekizumab Versus Placebo in Patients with Moderate-to-Severe Genital Psoriasis [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002628-14 [Zugriff: 05.12.2016]. 0000.	A3
[67]	2015-000892-28	EU-CTR: 2015-000892-28. Protocol IIF-MC-RHBS A 52-Week Multicenter, Randomized, Blinded, Parallel Group Study Comparing the Efficacy and Safety of Ixekizumab to Ustekinumab in Patients with Moderate to Severe Plaque Psoriasis [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000892-28 [Zugriff: 05.12.2016]. 0000.	A2
PharmNet.Bund - Klinische Prüfungen			
[68]	2015-000190-12	PharmNet.Bund: 2015-000190-12. A Multicenter, Randomized, Double-Blind Study Comparing the Efficacy and Safety of Ixekizumab Dosing Regimens in Patients with Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis [online]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html [Zugriff: 05.12.2016]. 0000.	A3
[69]	2011-002328-42	PharmNet.Bund: 2011-002328-42. Protocol IIF-MC-RHBEA Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled 24-Week Study Followed by Long-Term Evaluation of Efficacy and Safety of Ixekizumab(LY2439821) in Biologic Disease-Modifying Antirheumatic Drug-Experienced Patients with Active Psoriatic Arthritis [online]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html [Zugriff: 05.12.2016]. 0000.	A1
[70]	2011-002325-22	PharmNet.Bund: 2011-002325-22. A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Active and Placebo-Controlled 16-Week Study Followed by Long-Term Evaluation of Efficacy and Safety of Ixekizumab (LY2439821) in Patients with Active Ankylosing Spondylitis [online]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html [Zugriff: 05.12.2016]. 0000.	A1
[71]	2011-004368-31	PharmNet.Bund: 2011-004368-31. A 12-Week Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo Controlled Study Comparing the Efficacy and Safety of LY2439821 to Etanercept and Placebo in Patients with Moderate to Severe Plaque Psoriasis with a Long-Term Extension Period [online]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html [Zugriff: 05.12.2016]. 0000.	A3

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
[72]	2011-004350-26	PharmNet.Bund: 2011-004350-26. A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study Comparing the Efficacy and Safety of LY2439821 to Etanercept and Placebo in Patients with Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis [online]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html [Zugriff: 05.12.2016]. 0000.	A3
[73]	2011-002970-22	PharmNet.Bund: 2011-002970-22. Protocol IIF-MC-RHAZA Multicenter Study with a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Induction Dosing Period Followed by a Randomized Maintenance Dosing Period and a Long-Term Extension Period to Evaluate the Efficacy and Safety of LY2439821 in Patients with Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis [online]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html [Zugriff: 05.12.2016]. 0000.	A3
[74]	2009-009696-34	PharmNet.Bund: 2009-009696-34. A Phase 2 Dose-Ranging Study of Multiple Subcutaneous Doses of LY2439821 (an Anti-IL-17 Antibody) in Patients with Active Rheumatoid Arthritis on Concomitant DMARD Therapy [online]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html [Zugriff: 05.12.2016]. 0000.	A1
[75]	2015-003938-27	PharmNet.Bund: 2015-003938-27. A 52 Week Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Ixekizumab (LY2439821) in bDMARD Naive Patients with Nonradiographic Axial Spondyloarthritis [online]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html [Zugriff: 05.12.2016]. 0000.	A1
[76]	2015-003937-84	PharmNet.Bund: 2015-003937-84. A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled 16 Week Study Followed by Long Term Evaluation of Efficacy and Safety of Ixekizumab (LY2439821) in TNFi-Experienced Patients with Radiographic Axial Spondyloarthritis [online]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html [Zugriff: 05.12.2016]. 0000.	A1
[77]	2015-003932-11	PharmNet.Bund: 2015-003932-11. A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Active and Placebo-Controlled 16 Week Study Followed by Long Term Evaluation of Efficacy and Safety of Ixekizumab (LY2439821) in bDMARD-Naive Patients with Radiographic Axial Spondyloarthritis [online]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html [Zugriff: 05.12.2016]. 0000.	A1
[78]	2015-000892-28	PharmNet.Bund: 2015-000892-28. Protocol IIF-MC-RHBS A 52-Week Multicenter, Randomized, Blinded, Parallel Group Study Comparing the Efficacy and Safety of Ixekizumab to Ustekinumab in Patients with Moderate to Severe Plaque Psoriasis [online]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html [Zugriff: 05.12.2016]. 0000.	A2

1. Eli Lilly and Company. ICTRP: 2015-002628-14. A Multicenter, Randomized, Double-Blind Study Comparing the Efficacy and Safety of Ixekizumab Versus Placebo in Patients with Moderate-to-Severe Genital

Psoriasis - IXORA-Q [online]. Stand: 13.07.016. URL: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-002628-14-NL> [Zugriff: 05.12.2016]. 2016.

2. Eli Lilly and Company. ICTRP: 2015-003938-27. A 52 Week Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Ixekizumab (LY2439821) in bDMARD Naive Patients with Nonradiographic Axial Spondyloarthritis [online]. Stand: 8.08.2016. URL: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-003938-27-DE> [Zugriff: 05.12.2016]. 2016.

3. Eli Lilly and Company. ICTRP: 2015-003932-11. A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Active and Placebo-Controlled 16 Week Study Followed by Long Term Evaluation of Efficacy and Safety of Ixekizumab (LY2439821) in bDMARD-Naive Patients with Radiographic Axial Spondyloarthritis - CoASt-V [online]. Stand: 25.04.2016. URL: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-003932-11-DE> [Zugriff: 05.12.2016]. 2016.

4. Eli Lilly and Company. ICTRP: 2015-003937-84. A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled 16 Week Study Followed by Long Term Evaluation of Efficacy and Safety of Ixekizumab (LY2439821) in TNFi-Experienced Patients with Radiographic Axial Spondyloarthritis - CoASt-W [online]. Stand: 23.05.2016. URL: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-003937-84-GB> [Zugriff: 05.12.2016]. 2015.

5. Eli Lilly and Company. ICTRP: 2015-002433-22. A Phase 3, Multicenter Study with a 36-Week Open-Label Period Followed by a Randomized Double-Blind Withdrawal Period from Week 36 to Week 104 to Evaluate the Long Term Efficacy and Safety of Ixekizumab (LY2439821) 80 mg Every 2 Weeks in Biologic Disease-Modifying Antirheumatic Drug-Naive Patients with Active Psoriatic Arthritis [online]. Stand: 14.03.2016. URL: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-002433-22-SK> [Zugriff: 05.12.2016]. 2015.

6. Eli Lilly and Company. ICTRP: NCT02543918. Vaccination Response Following Administration of Ixekizumab to Healthy Subjects [online]. Stand: 18.01.2016. URL: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02543918> [Zugriff: 05.12.2016]. 2015.

7. Eli Lilly and Company. ICTRP: 2015-000190-12. A Multicenter, Randomized, Double-Blind Study Comparing the Efficacy and Safety of Ixekizumab Dosing Regimens in Patients with Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis [online]. Stand: 17.08.2015. URL: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-000190-12-DE> [Zugriff: 05.12.2016]. 2015.

8. Eli Lilly and Company. ICTRP: NCT02387801. Early Onset of Clinical Improvement With Ixekizumab in Patients With Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis [online]. Stand: 15.02.2016. URL: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02387801> [Zugriff: 05.12.2016]. 2015.

9. Eli Lilly and Company. ICTRP: NCT02349295. A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo Controlled 24-Week Study Followed by Long Term Evaluation of Efficacy and Safety of Ixekizumab (LY2439821) in Biologic Disease-Modifying Antirheumatic Drug-Experienced Patients With Active Psoriatic Arthritis [online]. Stand: 17.10.2016. URL: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02349295> [Zugriff: 05.12.2016]. 2014.

10. Eli Lilly and Company. ICTRP: 2011-002325-22. A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Active and Placebo-Controlled 16-Week Study Followed by Long-Term Evaluation of Efficacy and Safety of Ixekizumab

(LY2439821) in Patients with Active Ankylosing Spondylitis - SPIRIT-A1 [online]. Stand: 12.05.2014. URL: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-002325-22-GB> [Zugriff: 05.12.2016]. 2013.

11. Eli Lilly and Company. ICTRP: NCT01870284. A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Active and Placebo-Controlled 16-Week Study Followed by Long Term Evaluation of Efficacy and Safety of Ixekizumab (LY2439821) in Patients With Active Ankylosing Spondylitis [online]. Stand: 19.02.2015. URL: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01870284> [Zugriff: 05.12.2016]. 2013.

12. Eli Lilly and Company. ICTRP: NCT01777191. Pharmacokinetic Evaluations of Ixekizumab Following Subcutaneous Administration Using Prefilled Syringe or Auto-Injector in Patients With Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis [online]. Stand: 19.02.2015. URL: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01777191> [Zugriff: 05.12.2016]. 2013.

13. Eli Lilly and Company. ICTRP: 2011-002326-49. A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Active and Placebo-Controlled 24-Week Study Followed by Long-Term Evaluation of Efficacy and Safety of Ixekizumab (LY2439821) in Biologic Disease-Modifying Antirheumatic Drug-Naive Patients with Active Psoriatic Arthritis - SPIRIT-P1 [online]. Stand: 4.03.2013. URL: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-002326-49-GB> [Zugriff: 05.12.2016]. 2012.

14. Eli Lilly and Company. ICTRP: NCT01695239. A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Active and Placebo-Controlled 24-Week Study Followed by Long Term Evaluation of Efficacy and Safety of Ixekizumab (LY2439821) in Biologic Disease-Modifying Antirheumatic Drug-Naive Patients With Active Psoriatic Arthritis [online]. Stand: 19.02.2015. URL: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01695239> [Zugriff: 05.12.2016]. 2012.

15. Eli Lilly and Company. ICTRP: JapicCTI-121952. A Multicenter Study with a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Induction Dosing Period Followed by a Randomized Maintenance Dosing Period and a Long-Term Extension Period to Evaluate the Efficacy and Safety of LY2439821 in Patients with Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis. [online]. Stand: 7.11.2016. URL: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-121952> [Zugriff: 05.12.2016]. 2016.

16. Eli Lilly and Company. ICTRP: 2011-004368-31. A 12-Week Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo Controlled Study Comparing the Efficacy and Safety of LY2439821 to Etanercept and Placebo in Patients with Moderate to Severe Plaque Psoriasis with a Long-Term Extension Period - UNCOVER Study-3 [online]. Stand: 4.01.2016. URL: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-004368-31-HU> [Zugriff: 05.12.2016]. 2012.

17. Eli Lilly and Company. ICTRP: NCT01646177. A 12-Week Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study Comparing the Efficacy and Safety of LY2439821 to Etanercept and Placebo in Patients With Moderate to Severe Plaque Psoriasis With a Long-Term Extension Period [online]. Stand: 19.02.2015. URL: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01646177> [Zugriff: 05.12.2016]. 2012.

18. Eli Lilly and Company. ICTRP: NCT01624233. A Multicenter, Open-Label, Long-Term Study to Evaluate the Efficacy and Safety of LY2439821 in Japanese Patients With Moderate-to-Severe Psoriasis [online]. Stand: 19.02.2015. URL: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01624233> [Zugriff: 05.12.2016]. 2012.

19. Eli Lilly and Company. ICTRP: NCT01597245. A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study Comparing the Efficacy and Safety of LY2439821 to Etanercept and Placebo in Patients With Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis [online]. Stand: 19.02.2015. URL: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01597245> [Zugriff: 05.12.2016]. 2012.
20. Eli Lilly and Company. ICTRP: 2011-004350-26. A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study Comparing the Efficacy and Safety of LY2439821 to Etanercept and Placebo in Patients with Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis - The UNCOVER Study-2 [online]. Stand: 16.11.2015. URL: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-004350-26-DE> [Zugriff: 05.12.2016]. 2012.
21. Eli Lilly and Company. ICTRP: 2011-002970-22. Protocol IIF-MC-RHAZ A Multicenter Study with a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Induction Dosing Period Followed by a Randomized Maintenance Dosing Period and a Long- Term Extension Period to Evaluate the Efficacy and Safety of LY2439821 in Patients with Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis - UNCOVER-1 [online]. Stand: 13.06.2016. URL: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-002970-22-DE> [Zugriff: 05.12.2016]. 2011.
22. Eli Lilly and Company. ICTRP: NCT01474512. A Multicenter Study With a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Induction Dosing Period Followed by a Randomized Maintenance Dosing Period and a Long- Term Extension Period to Evaluate the Efficacy and Safety of LY2439821 in Patients With Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis [online]. Stand: 19.02.2015. URL: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01474512> [Zugriff: 05.12.2016]. 2011.
23. Eli Lilly and Company. ICTRP: NCT01253265. Multiple-Dose, Dose Escalation Study to Evaluate Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of LY2439821 in Japanese Patients With Rheumatoid Arthritis on Concomitant Methotrexate Treatment [online]. Stand: 19.02.2015. URL: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01253265> [Zugriff: 05.12.2016]. 2010.
24. Eli Lilly and Company. ICTRP: NCT01236118. An Open-Label Extension Study to Evaluate Safety and Tolerability of Multiple Subcutaneous Doses of LY2439821 in Japanese Patients With Rheumatoid Arthritis on Concomitant Methotrexate [online]. Stand: 19.02.2015. URL: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01236118> [Zugriff: 05.12.2016]. 2010.
25. Eli Lilly and Company. ICTRP: JapicCTI-101317. An Open-Label Extension Study to Evaluate Safety and Tolerability of Multiple Subcutaneous Doses of LY2439821 in Japanese Patients with Rheumatoid Arthritis on Concomitant Methotrexate [online]. Stand: 20.06.2016. URL: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-101317> [Zugriff: 05.12.2016]. 2013.
26. Eli Lilly and Company. ICTRP: 2010-018948-14. A Dose-Ranging And Efficacy Study of LY2439821 (an Anti-IL-17 Antibody) in Patients With Moderate-To-Severe Psoriasis [online]. Stand: 16.08.2016. URL: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-018948-14-DK> [Zugriff: 05.12.2016]. 2010.
27. Eli Lilly and Company. ICTRP: JapicCTI-101142. Multiple-Dose, Dose Escalation Study to Evaluate Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of LY2439821 in Japanese Patients with Rheumatoid Arthritis on Concomitant Methotrexate Treatment [online]. Stand: 20.06.2016. URL: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-101142> [Zugriff: 05.12.2016]. 2012.

28. Eli Lilly and Company. ICTRP: NCT01107457. A Dose-Ranging And Efficacy Study of LY2439821 (An Anti-IL-17 Antibody) In Patients With Moderate-To-Severe Psoriasis [online]. Stand: 19.02.2015. URL: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01107457> [Zugriff: 05.12.2016]. 2010.
29. Eli Lilly and Company. ICTRP: 2009-009696-34. A Phase 2 Dose-Ranging Study of Multiple Subcutaneous Doses of LY2439821 (an Anti-IL-17 Antibody) in Patients with Active Rheumatoid Arthritis on Concomitant DMARD Therapy [online]. Stand: 24.04.2012. URL: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-009696-34-DE> [Zugriff: 05.12.2016]. 2009.
30. Eli Lilly and Company. ICTRP: JapicCTI-163261. A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Active and Placebo-Controlled 16 Week Study Followed by Long Term Evaluation of Efficacy and Safety of Ixekizumab (LY2439821) in bDMARD-Naive Patients with Radiographic Axial Spondyloarthritis [online]. Stand: 20.06.2016. URL: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-163261> [Zugriff: 05.12.2016]. 2016.
31. Eli Lilly and Company. ICTRP: 2015-000892-28. Protocol IIF-MC-RHBS A 52-Week Multicenter, Randomized, Blinded, Parallel Group Study Comparing the Efficacy and Safety of Ixekizumab to Ustekinumab in Patients with Moderate to Severe Plaque Psoriasis - IXORA - S [online]. Stand: 14.11.2016. URL: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-000892-28-DE> [Zugriff: 05.12.2016]. 2015.
32. Eli Lilly and Company. Clinicaltrials.gov: NCT01870284. Study of Ixekizumab in Participants With Active Ankylosing Spondylitis (AS) [online]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01870284> [Zugriff: 05.12.2016]. 2014.
33. Eli Lilly and Company. Clinicaltrials.gov: NCT01695239. A Study of Ixekizumab in Participants With Active Psoriatic Arthritis [online]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01695239> [Zugriff: 05.12.2016]. 2016.
34. Eli Lilly and Company. Clinicaltrials.gov: NCT02696785. A Study of Ixekizumab (LY2439821) in bDMARD-Naive Participants With Radiographic Axial Spondyloarthritis [online]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02696785> [Zugriff: 05.12.2016]. 2016.
35. Eli Lilly and Company. Clinicaltrials.gov: NCT02696798. A Study of Ixekizumab (LY2439821) in TNF Inhibitor Experienced Participants With Radiographic Axial Spondyloarthritis [online]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02696798> [Zugriff: 05.12.2016]. 2016.
36. Eli Lilly and Company. Clinicaltrials.gov: NCT02349295. A Study of Ixekizumab (LY2439821) in Participants With Active Psoriatic Arthritis [online]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02349295> [Zugriff: 05.12.2016]. 2016.
37. Eli Lilly and Company. Clinicaltrials.gov: NCT01777191. Evaluation of Ixekizumab Using Auto-Injector or Prefilled Syringe in Participants With Moderate to Severe Plaque Psoriasis [online]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01777191> [Zugriff: 05.12.2016]. 2016.
38. Eli Lilly and Company. Clinicaltrials.gov: NCT02584855. A Long-Term Efficacy and Safety Study of Ixekizumab (LY2439821) in Participants With Active Psoriatic Arthritis [online]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02584855> [Zugriff: 05.12.2016]. 2016.

39. Eli Lilly and Company. Clinicaltrials.gov: NCT02513550. A Study Comparing Different Dosing Regimens of Ixekizumab (LY2439821) in Participants With Moderate to Severe Plaque Psoriasis [online]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02513550> [Zugriff: 05.12.2016]. 2016.
40. Eli Lilly and Company. Clinicaltrials.gov: NCT02387801. A Study of the Early Activity of Ixekizumab (LY2439821) in Moderate-to-Severe Psoriasis [online]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02387801> [Zugriff: 05.12.2016]. 2016.
41. Eli Lilly and Company. Clinicaltrials.gov: NCT02718898. A Study of Ixekizumab (LY2439821) in Participants With Moderate-to-Severe Genital Psoriasis [online]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02718898> [Zugriff: 05.12.2016]. 2016.
42. Eli Lilly and Company. Clinicaltrials.gov: NCT01597245. A Phase 3 Study in Participants With Moderate to Severe Psoriasis (UNCOVER-2) [online]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01597245> [Zugriff: 05.12.2016]. 2016.
43. Eli Lilly and Company. Clinicaltrials.gov: NCT02543918. A Study of the Immune Response to Vaccines and Ixekizumab (LY2439821) in Healthy Participants [online]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02543918> [Zugriff: 05.12.2016]. 2016.
44. Eli Lilly and Company. Clinicaltrials.gov: NCT01646177. A Study in Participants With Moderate to Severe Psoriasis (UNCOVER-3) [online]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01646177> [Zugriff: 05.12.2016]. 2016.
45. Eli Lilly and Company. Clinicaltrials.gov: NCT01107457. A Study in Participants With Moderate to Severe Psoriasis [online]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01107457> [Zugriff: 05.12.2016]. 2015.
46. Eli Lilly and Company. Clinicaltrials.gov: NCT00966875. A Study in Patients With Rheumatoid Arthritis [online]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00966875> [Zugriff: 05.12.2016]. 2016.
47. Eli Lilly and Company. Clinicaltrials.gov: NCT01624233. A Study in Japanese Participants With Moderate-to-Severe Psoriasis [online]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01624233> [Zugriff: 05.12.2016]. 2016.
48. Eli Lilly and Company. Clinicaltrials.gov: NCT01236118. A Study of LY2439821 in Rheumatoid Arthritis [online]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01236118> [Zugriff: 05.12.2016]. 2016.
49. Eli Lilly and Company. Clinicaltrials.gov: NCT01474512. A Phase 3 Study in Participants With Moderate to Severe Psoriasis [online]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01474512> [Zugriff: 05.12.2016]. 2016.
50. Eli Lilly and Company. Clinicaltrials.gov: NCT01253265. A Study in Rheumatoid Arthritis [online]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01253265> [Zugriff: 05.12.2016]. 2016.

51. Eli Lilly and Company. Clinicaltrials.gov: NCT02757352. A Study of Ixekizumab (LY2439821) in Participants With Nonradiographic Axial Spondyloarthritis [online]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02757352> [Zugriff: 05.12.2016]. 2016.

52. Eli Lilly and Company. Clinicaltrials.gov: NCT02561806. A Study of Ixekizumab (LY2439821) in Participants With Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis [online]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02561806> [Zugriff: 05.12.2016]. 2016.

53. Eli Lilly and Company. EU-CTR: 2011-002326-49. A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Active and Placebo-Controlled 24-Week Study Followed by Long-Term Evaluation of Efficacy and Safety of Ixekizumab (LY2439821) in Biologic Disease-Modifying Antirheumatic Drug-Naive Patients with Active Psoriatic Arthritis [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002326-49 [Zugriff: 05.12.2016]. 0000.

54. Eli Lilly and Company. EU-CTR: 2010-018948-14. A Dose-Ranging And Efficacy Study of LY2439821 (an Anti-IL-17 Antibody) in Patients With Moderate-To-Severe Psoriasis [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-018948-14 [Zugriff: 05.12.2016]. 0000.

55. Eli Lilly and Company. EU-CTR: 2011-004368-31. A 12-Week Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo Controlled Study Comparing the Efficacy and Safety of LY2439821 to Etanercept and Placebo in Patients with Moderate to Severe Plaque Psoriasis with a Long-Term Extension Period [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004368-31 [Zugriff: 05.12.2016]. 0000.

56. Eli Lilly and Company. EU-CTR: 2011-002325-22. A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Active and Placebo-Controlled 16-Week Study Followed by Long-Term Evaluation of Efficacy and Safety of Ixekizumab (LY2439821) in Patients with Active Ankylosing Spondylitis [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002325-22 [Zugriff: 05.12.2016]. 0000.

57. Eli Lilly and Company. EU-CTR: 2011-002328-42. Protocol IIF-MC-RHBE A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled 24-Week Study Followed by Long-Term Evaluation of Efficacy and Safety of Ixekizumab (LY2439821) in Biologic Disease-Modifying Antirheumatic Drug-Experienced Patients with Active Psoriatic Arthritis [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002328-42 [Zugriff: 05.12.2016]. 0000.

58. Eli Lilly and Company. EU-CTR: 2015-002433-22. A Phase 3, Multicenter Study with a 36-Week Open-Label Period Followed by a Randomized Double-Blind Withdrawal Period from Week 36 to Week 104 to Evaluate the Long Term Efficacy and Safety of Ixekizumab (LY2439821) 80 mg Every 2 Weeks in Biologic Disease-Modifying Antirheumatic Drug-Naive Patients with Active Psoriatic Arthritis [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002433-22 [Zugriff: 05.12.2016]. 0000.

59. Eli Lilly and Company. EU-CTR: 2015-003938-27. A 52 Week Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Ixekizumab (LY2439821) in bDMARD Naive Patients with Nonradiographic Axial Spondyloarthritis [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003938-27 [Zugriff: 05.12.2016]. 0000.

60. Eli Lilly and Company. EU-CTR: 2011-002970-22. Protocol IIF-MC-RHAZ. A Multicenter Study with a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Induction Dosing Period Followed by a Randomized Maintenance Dosing Period and a Long-Term Extension Period to Evaluate the Efficacy and Safety of LY2439821 in Patients with Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002970-22 [Zugriff: 05.12.2016]. 0000.
61. Eli Lilly and Company. EU-CTR: 2015-003932-11. A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Active and Placebo-Controlled 16 Week Study Followed by Long Term Evaluation of Efficacy and Safety of Ixekizumab (LY2439821) in bDMARD-Naive Patients with Radiographic Axial Spondyloarthritis [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003932-11 [Zugriff: 05.12.2016]. 0000.
62. Eli Lilly and Company. EU-CTR: 2015-000190-12. A Multicenter, Randomized, Double-Blind Study Comparing the Efficacy and Safety of Ixekizumab Dosing Regimens in Patients with Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000190-12 [Zugriff: 05.12.2016]. 0000.
63. Eli Lilly and Company. EU-CTR: 2011-004350-26. A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study Comparing the Efficacy and Safety of LY2439821 to Etanercept and Placebo in Patients with Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004350-26 [Zugriff: 05.12.2016]. 0000.
64. Eli Lilly and Company. EU-CTR: 2015-003937-84. A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled 16 Week Study Followed by Long Term Evaluation of Efficacy and Safety of Ixekizumab (LY2439821) in TNFi-Experienced Patients with Radiographic Axial Spondyloarthritis [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003937-84 [Zugriff: 05.12.2016]. 0000.
65. Eli Lilly and Company. EU-CTR: 2009-009696-34. A Phase 2 Dose-Ranging Study of Multiple Subcutaneous Doses of LY2439821 (an Anti-IL-17 Antibody) in Patients with Active Rheumatoid Arthritis on Concomitant DMARD Therapy [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-009696-34 [Zugriff: 05.12.2016]. 0000.
66. Eli Lilly and Company. EU-CTR: 2015-002628-14. A Multicenter, Randomized, Double-Blind Study Comparing the Efficacy and Safety of Ixekizumab Versus Placebo in Patients with Moderate-to-Severe Genital Psoriasis [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002628-14 [Zugriff: 05.12.2016]. 0000.
67. Eli Lilly and Company. EU-CTR: 2015-000892-28. Protocol IIF-MC-RHBS A 52-Week Multicenter, Randomized, Blinded, Parallel Group Study Comparing the Efficacy and Safety of Ixekizumab to Ustekinumab in Patients with Moderate to Severe Plaque Psoriasis [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000892-28 [Zugriff: 05.12.2016]. 0000.

68. Eli Lilly and Company. PharmNet.Bund: 2015-000190-12. A Multicenter, Randomized, Double-Blind Study Comparing the Efficacy and Safety of Ixekizumab Dosing Regimens in Patients with Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis [online]. URL: <https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html> [Zugriff: 05.12.2016]. 0000.

69. Eli Lilly and Company. PharmNet.Bund: 2011-002328-42. Protocol IIF-MC-RHBEA Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled 24-Week Study Followed by Long-Term Evaluation of Efficacy and Safety of Ixekizumab(LY2439821) in Biologic Disease-Modifying Antirheumatic Drug-Experienced Patients with Active Psoriatic Arthritis [online]. URL: <https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html> [Zugriff: 05.12.2016]. 0000.

70. Eli Lilly and Company. PharmNet.Bund: 2011-002325-22. A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Active and Placebo-Controlled 16-Week Study Followed by Long-Term Evaluation of Efficacy and Safety of Ixekizumab (LY2439821) in Patients with Active Ankylosing Spondylitis [online]. URL: <https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html> [Zugriff: 05.12.2016]. 0000.

71. Eli Lilly and Company. PharmNet.Bund: 2011-004368-31. A 12-Week Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo Controlled Study Comparing the Efficacy and Safety of LY2439821 to Etanercept and Placebo in Patients with Moderate to Severe Plaque Psoriasis with a Long-Term Extension Period [online]. URL: <https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html> [Zugriff: 05.12.2016]. 0000.

72. Eli Lilly and Company. PharmNet.Bund: 2011-004350-26. A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study Comparing the Efficacy and Safety of LY2439821 to Etanercept and Placebo in Patients with Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis [online]. URL: <https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html> [Zugriff: 05.12.2016]. 0000.

73. Eli Lilly and Company. PharmNet.Bund: 2011-002970-22. Protocol IIF-MC-RHAZA Multicenter Study with a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Induction Dosing Period Followed by a Randomized Maintenance Dosing Period and a Long-Term Extension Period to Evaluate the Efficacy and Safety of LY2439821 in Patients with Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis [online]. URL: <https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html> [Zugriff: 05.12.2016]. 0000.

74. Eli Lilly and Company. PharmNet.Bund: 2009-009696-34. A Phase 2 Dose-Ranging Study of Multiple Subcutaneous Doses of LY2439821 (an Anti-IL-17 Antibody) in Patients with Active Rheumatoid Arthritis on Concomitant DMARD Therapy [online]. URL: <https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html> [Zugriff: 05.12.2016]. 0000.

75. Eli Lilly and Company. PharmNet.Bund: 2015-003938-27. A 52 Week Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Ixekizumab (LY2439821) in bDMARD Naive Patients with Nonradiographic Axial Spondyloarthritis [online]. URL: <https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html> [Zugriff: 05.12.2016]. 0000.

76. Eli Lilly and Company. PharmNet.Bund: 2015-003937-84. A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled 16 Week Study Followed by Long Term Evaluation of Efficacy and Safety of Ixekizumab (LY2439821) in TNFi-Experienced Patients with Radiographic Axial Spondyloarthritis [online]. URL: <https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html> [Zugriff: 05.12.2016]. 0000.

77. Eli Lilly and Company. PharmNet.Bund: 2015-003932-11. A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Active and Placebo-Controlled 16 Week Study Followed by Long Term Evaluation of Efficacy and Safety of

Ixekizumab (LY2439821) in bDMARD-Naive Patients with Radiographic Axial Spondyloarthritis [online]. URL: <https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html> [Zugriff: 05.12.2016]. 0000.

78. Eli Lilly and Company. PharmNet.Bund: 2015-000892-28. Protocol IIF-MC-RHBS A 52-Week Multicenter, Randomized, Blinded, Parallel Group Study Comparing the Efficacy and Safety of Ixekizumab to Ustekinumab in Patients with Moderate to Severe Plaque Psoriasis [online]. URL: <https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html> [Zugriff: 05.12.2016]. 0000.

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.4 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-108 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Sollten Sie im Dossier indirekte Vergleiche präsentieren, beschreiben Sie ebenfalls die Methodik jeder zusätzlich in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie (Abschnitt 4.3.2.1). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-108 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-108 (Anhang): Studiendesign und -methodik für RHBZ Studie

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p>Fragestellung</p> <p>Vergleich der Wirksamkeit und Sicherheit von Ixekizumab gegenüber Fumarsäureester und Methotrexat bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie geeignet sind.</p> <p>Ziele/Hypothesen</p> <p><u>Koprimäre Studienziele (adjustiert mittels Hochberg Korrektur)</u></p> <p>(1) Test einer Überlegenheit von 80 mg Ixekizumab gegenüber Fumarsäureester hinsichtlich des Anteils der Patienten mit PASI 75 in Woche 24.</p> <p>(2) Test einer Überlegenheit von 80 mg Ixekizumab gegenüber Methotrexat hinsichtlich des Anteils der Patienten mit PASI 75 in Woche 24.</p> <p><u>Wichtige sekundäre Studienziele</u></p> <p>Adjustiert für Multiples Testen mittels Hochberg Korrektur:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Test einer Überlegenheit von 80 mg Ixekizumab alle 2 Wochen gegenüber Fumarsäureester hinsichtlich des Anteils der Patienten mit PASI 90 in Woche 24 2) Test einer Überlegenheit von 80 mg Ixekizumab alle 2 Wochen gegenüber Fumarsäureester hinsichtlich des Anteils der Patienten mit PASI 100 in Woche 24 3) Test einer Überlegenheit von 80 mg Ixekizumab alle 2 Wochen gegenüber Fumarsäureester hinsichtlich des Anteils der Patienten mit einer Verbesserung auf sPGA (0 oder 1) und um mindestens 2 Punkte in Patienten mit einem Baseline sPGA ≥ 1 in Woche 24 4) Test einer Überlegenheit von 80 mg Ixekizumab alle 2 Wochen gegenüber Fumarsäureester hinsichtlich des Anteils der Patienten mit DLQI (0 oder 1) in Woche 24

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>5) Test einer Überlegenheit von 80 mg Ixekizumab alle 2 Wochen gegenüber Methotrexat hinsichtlich des Anteils der Patienten mit PASI 90 in Woche 24</p> <p>6) Test einer Überlegenheit von 80 mg Ixekizumab alle 2 Wochen gegenüber Methotrexat hinsichtlich des Anteils der Patienten mit PASI 100 in Woche 24</p> <p>7) Test einer Überlegenheit von 80 mg Ixekizumab alle 2 Wochen gegenüber Methotrexat hinsichtlich des Anteils der Patienten mit einer Verbesserung auf sPGA (0 oder 1) und um mindestens 2 Punkte in Patienten mit einem Baseline sPGA ≥ 1 in Woche 24</p> <p>8) Test einer Überlegenheit von 80 mg Ixekizumab alle 2 Wochen gegenüber Methotrexat hinsichtlich des Anteils der Patienten mit DLQI (0 oder 1) in Woche 24</p> <p><u>Sekundäre Studienziele</u> Überlegenheit von Ixekizumab gegenüber Fumarsäureester und Methotrexat hinsichtlich der Variablen, die in Zeile 6 (Zielkriterien) dieser Tabelle aufgeführt sind.</p>
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Nationale, multizentrische, randomisierte, 3-armige, aktiv kontrollierte, offene, parallele Phase 3b Studie zum Vergleich von Ixekizumab gegen Fumarsäureester und Methotrexat mit offener Extensionsphase. Die Randomisierung erfolgte ohne Stratifizierung im Verhältnis 1:1:1. Die Endpunkterhebung erfolgte, mit Ausnahme der Patientenfragebögen und der Sicherheitsendpunkte, verblindet.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p>Amendment (a) vom 02. Oktober 2015</p> <p>Amendment (b) vom 04. November 2015</p> <p>Amendment (c) vom 07. April 2016</p> <p>Amendment (d) vom 07. Juni 2016</p> <p>Amendment (e) vom 23. September 2016</p> <p>SAP Version 2 vom 20. Januar 2017</p> <ul style="list-style-type: none"> - Mit Amendment (a) wurde Abstinenz als Verhütungsmethode gestrichen und vulnerable Personen von der Studie ausgeschlossen. - Einschlusskriterium 3 wurde dahingehend ergänzt, dass zum Screening und zu Baseline der DLQI > 10 betragen musste. - Mit Amendment (b) wurde die Methode zum Ersetzen fehlender Werte wurde von Last Observation Carried Forward auf modified Baseline Observation Carried Forward (mBOCF) geändert, was konsistent mit der Verwendung der NRI Imputation ist. - Ausschlusskriterium 25 wurde auf Wunsch der FDA in der Formulierung angepasst, insofern der Zeitraum der Suizidhistorie näher spezifiziert wurde („≤ 30 days“). - Die Erhebungszeitpunkte für den PBI wurden im Studienablaufplan hinzugefügt. - Im Anhang 2 wurde spezifiziert, dass das Ausfüllen des DLQI auch an den Zeitpunkten Screening, Woche 8 und Woche 16 notwendig

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>ist, um das Einschlusskriterium 3 zu erfüllen und zu den entsprechenden Entscheidungszeitpunkten die Datenbasis für die weitere Methotrexat-Therapie vorliegen zu haben.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Mit Amendment (c) wurde auf Anforderung der FDA die Columbia Suicide Severity Rating Scale als zusätzliche Sicherheitsanalyse eingeführt. - Mit Amendment (d) wurde nach Abschluss der 24-wöchigen randomisierten Behandlung eine offene Extensionsphase eingeführt, in der alle Patienten Ixekizumab erhalten konnten, sofern sowohl Prüfarzt als auch Patient der Meinung waren, dass der Patient davon profitieren würde. Das Ziel dieser 36-wöchigen Extensionsphase war die explorative Bewertung von Wirksamkeit und Sicherheit von Ixekizumab nach einem Therapiewechsel von der bisherigen Standard-Erstlinientherapie (Fumarsäureester oder Methotrexat) zu Ixekizumab. Vor Beginn der Ixekizumab-Behandlung mussten Patienten, die zuvor Fumarsäureester oder Methotrexat erhalten hatten, eine 7- ca. 14 Tage dauernde Auswaschphase durchlaufen. - In Amendment (e) wurden keine relevanten Änderungen der Methodik spezifiziert, sondern nur Terminologievereinheitlichung zur Erhöhung der Konsistenz vorgenommen, erläuternde Kommentare und Klarstellungen eingefügt.
4	Probanden /Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden /Patienten	<p>Einschlusskriterien</p> <ol style="list-style-type: none"> (1) Mittelschwere bis schwere chronische Plaque-Psoriasis seit mindestens 6 Monaten vor Baseline (Woche 0; Visite 2), nach Einschätzung des Prüfarztes. (2) Bislang nicht mit systemischen Therapien vorbehandelte Patienten, die für eine systemische Therapie infrage kamen. (3) (PASI Score > 10 oder BSA > 10) und DLQI > 10 zum Screening (Visite 1) und zu Baseline (Woche 0; Visite 2). (4) Männliche oder weibliche Patienten ab 18 Jahren. (5) Männliche Patienten: Einverständniserklärung, eine zuverlässige Verhütungsmethode während der Studiendauer und für mindestens 6 Monate nach der letzten Dosis der Studienmedikation anzuwenden. Während dieser Zeit sollten Männer keine Samenspende abgeben. (6) Gebärfähige weibliche Patienten: negativer Schwangerschaftstest und Einverständniserklärung, während der Studie und für mindestens 15 Wochen nach der letzten Dosis der Studienmedikation eine zuverlässige Methode der Empfängnisverhütung zu praktizieren. Als akzeptabel galten dabei orale Kontrazeptiva, Hormonpflaster, Intrauterinpressare, Vaginalringe, Diaphragmen mit spermizidem Gel oder Kondome mit spermizidem Gel. (7) Um als nicht gebärfähig eingestuft zu werden, mussten Frauen <ul style="list-style-type: none"> - chirurgisch sterilisiert sein (Hysterektomie, bilaterale Oophorektomie oder Tubusligation) - oder ≥ 60 Jahre alt sein - oder im Alter von ≥ 40 bis < 60 Jahren seit mindestens 12 Monaten in der Menopause sein und diese durch einen FSH-Test mit ≥ 40 mIU/mL bestätigt sein. (8) Zum Ausschluss von Patienten mit aktiver Tuberkulose

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>musste ein aktuelles Röntgenbild oder ein maximal 6 Monate alter Röntgenbefund der Brust zum Zeitpunkt der Screening-Visite vorliegen.</p> <p>(9) Vorliegen einer schriftlichen Einverständniserklärung, die von Lilly bzw. Beauftragten der Firma und dem für das Zentrum zuständigen Institutional Review Board /Ethical Review Board genehmigt wurde.</p> <p>Ausschlusskriterien</p> <p>(10) Vorwiegend pustulöse, erythrodermale und/oder guttate Formen der Psoriasis.</p> <p>(11) Arzneimittelinduzierte Psoriasis in der Anamnese.</p> <p>(12) Frühere Gabe von systemischer Therapie mit Nicht-Biologika.</p> <p>(13) Frühere Gabe von Natalizumab oder anderen α_4-Integrin-Inhibitoren.</p> <p>(14) Phototherapie in den letzten 4 Wochen oder topische Therapien in den letzten 2 Wochen vor Baseline (Woche 0; Visite 2). Ausnahmen: die Anwendung von schwach wirksamen bis mittelstark wirksamen topischen Steroiden war im Bereich von Gesicht, Achselhöhle, Leisten- und/oder Genitalbereich erlaubt.</p> <p>(15) Frühere oder gleichzeitige Gabe von Ixekizumab oder anderen Biologika zur Behandlung der Psoriasis.</p> <p>(16) Jeglicher Zustand oder Kontraindikation laut lokaler Fachinformation für Methotrexat oder Fumarsäureester, die den Patienten von der Studienteilnahme ausgeschlossen hätte.</p> <p>(17) Ende oder vorzeitiger Abbruch dieser Studie oder Teilnahme an einer anderen Studie mit Biologika zur Behandlung der Psoriasis.</p> <p>(18) Lebendimpfung innerhalb der letzten 12 Wochen vor Baseline (Woche 0; Visite 2), planten diese während der Studienphase oder bis zu 15 Wochen nach Behandlungsende dieser Studie oder hatten an einer Impfstoffstudie innerhalb der letzten 12 Wochen vor Baseline teilgenommen (Anmerkung: Totimpfstoffe oder Subunit-Impfstoffe sollten erwartungsgemäß sicher sein, allerdings ist ihre Wirksamkeit bei gleichzeitiger Ixekizumab-Gabe nicht bekannt).</p> <p>(19) Impfung mit Bacillus Calmette-Guérin (BCG) innerhalb der letzten 12 Monate vor Baseline (Woche 0; Visite 2) erhalten oder während der Studienphase bis zu 12 Monaten nach Behandlungsende dieser Studie geplant.</p> <p>(20) Bekannte Allergie oder Überempfindlichkeitsreaktion auf jede andere Biologika-Therapie, die nach Meinung des Prüfarztes bei einer Teilnahme an der Studie ein nicht akzeptables Risiko für den Patienten dargestellt hätten.</p> <p>(21) Jeglicher größere chirurgische Eingriff innerhalb der letzten 8 Wochen vor Baseline (Woche 0; Visite 2) oder Notwendigkeit eines Eingriffes während der Studie, der nach Meinung des Prüfarztes ein nicht akzeptables Risiko für den Patienten dargestellt hätte.</p> <p>(22) Aktive oder frühere maligne Erkrankung innerhalb der letzten</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>5 Jahre vor Baseline (Woche 0; Visite 2) (Anmerkung: Patienten mit einer malignen Tumorerkrankung in der Vorgeschichte ohne Anzeichen für ein Rezidiv oder Krankheitsaktivität in den letzten 5 Jahren vor Baseline konnten an der Studie teilnehmen).</p> <p>(23) Signifikante nicht kontrollierte cerebro-, kardiovaskuläre Erkrankungen (z.B. nicht kompensierte Herzinsuffizienz, Störungen des Wasser- und Elektrolythaushaltes, Herzinfarkt, instabile Angina, instabile arterielle Hypertonie [systolischer Blutdruck > 160 mm Hg oder diastolischer Blutdruck > 100 mm Hg zum Screening (Visite 1) oder zu Baseline (Visite 2)]; mittelschwere bis schwere Herzinsuffizienz der New York Heart Association-Klasse III/IV, oder cerebrovaskulärer Anfall), Erkrankungen der Atemwege, der Leber, Niere, gastrointestinale, endokrine, hämatologische, neurologische oder neuropsychiatrische Störungen oder Laborwerte außerhalb der Normbereiche zum Screening (Visite 1), die nach Meinung des Prüfarztes bei einer Teilnahme an der Studie ein nicht akzeptables Risiko für den Patienten dargestellt hätten oder die Interpretation der Daten beeinflusst hätten.</p> <p>(24) Klinisch signifikante Auffälligkeiten im Elektrokardiogramm (EKG), die nach Meinung des Prüfarztes bei einer Teilnahme an der Studie ein nicht akzeptables Risiko für den Patienten dargestellt hätten.</p> <p>(25) Signifikante nicht kontrollierte neuropsychiatrische Störungen, Suizidversuch in der näheren Vergangenheit (≤ 30 Tage), Score von 3 in Item 12 (Gedanken an den eigenen Tod oder an Selbstmord) des Quick Inventory of Depressive Symptomatology–Self Report (16 items) (QIDS-SR16) zum Screening (Visite 1) oder zu Baseline (Woche 0, Visite 2), oder klinisch vom Prüfarzt als suizidgefährdet eingestuft.</p> <p>(26) Befund für oder Verdacht auf aktive oder latente Tuberkulose (TB). Patienten mit engen Kontakten zu einer Person im selben Haushalt mit aktiver TB wurden ausgeschlossen, falls keine angemessene TB-Prophylaxe dokumentiert wurde. Patienten mit positivem Test auf latente TB beim Screening konnten nach angemessener Behandlung erneut nachgescreent werden.</p> <p>(27) Bekannte Immunschwäche.</p> <p>(28) Seropositiv für HI-Viren (Antikörper).</p> <p>(29) Infektion mit oder positiver Test auf Hepatitis B Virus (HBsAg+, HBcAb+, HBV DNA positiv).</p> <p>(30) Infektion mit oder positiver Test auf Hepatitis C Virus (HCV). Ein positiver HCV-Test wurde wie folgt definiert: a) positiv auf Hepatitis C Antikörper und b) positiv auf Basis eines konfirmatorischen Tests auf HCV (z.B. HCV Polymerasekettenreaktion).</p> <p>(31) Körpertemperatur $\geq 38^{\circ}\text{C}$ ($100,5^{\circ}\text{F}$) zu Baseline (Woche 0; Visite 2); diese Patienten konnten einmalig ≥ 4 Wochen nach dem dokumentierten Abklingen der erhöhten Körpertemperatur nachgescreent werden.</p> <p>(32) Alkoholmissbrauch nach Ermessen des Prüfarztes.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>(33) Schwere gastrointestinale Erkrankung, Geschwür im Mundbereich oder bekanntes aktives Magen-Darm-Geschwür.</p> <p>(34) Frauen, die beabsichtigten, schwanger zu werden, schwanger waren oder stillten.</p> <p>(35) Schwere Infektion (z.B. Lungenentzündung, Zellulitis, Sepsis), stationärer Krankenhausaufenthalt oder Gabe von intravenösen Antibiotika gegen eine Infektion innerhalb der letzten 12 Wochen vor Baseline (Woche 0; Visite 2); schwere Knochen- oder Gelenksinfektion innerhalb der letzten 24 Wochen vor Baseline (Woche 0; Visite 2); Infektion eines künstlichen Gelenks in der Anamnese oder Immunsupprimierung in einem Ausmaß, dass eine Studienteilnahme ein nicht akzeptables Risiko für den Patienten darstellte.</p> <p>(36) Akute oder frühere für immunsupprimierte Patienten typische oder bei solchen Patienten häufige Infektion (z.B. Pneumocystis jiroveci-Pneumonie, Histoplasmose oder Coccidioidomycose).</p> <p>(37) Akute oder frühere Herpes zoster-Infektion oder andere klinisch sichtbare Varicella-zoster-Virusinfektion innerhalb der letzten 12 Wochen vor Baseline (Woche 0; Visite 2).</p> <p>(38) Jegliche andere bestehende oder kürzliche Infektion innerhalb der letzten 4 Wochen vor Baseline (Woche 0; Visite 2), die nach Meinung des Prüfarztes bei einer Studienteilnahme ein unakzeptables Risiko für den Patienten darstellen würde; diese Patienten konnten einmalig ≥ 4 Wochen nach dem dokumentierten Abklingen der Symptomatik nachgescreened werden.</p> <p>Laborwerte beim Screening (Visite 1):</p> <p>(39) Leukozyten < 3.000 Zellen/μl.</p> <p>(40) Neutrophile Granulozyten < 1.500 Zellen/μl.</p> <p>(41) Lymphozyten < 800 Zellen/μl.</p> <p>(42) Thrombozyten < 100.000 Zellen/μl.</p> <p>(43) Hämoglobin $< 8,5$ g/dl (85,0 g/l) bei Männern und $< 8,0$ g/dl (80 g/l) bei Frauen.</p> <p>(44) Aspartat-Aminotransferase (ASAT) oder Alanin-Aminotransferase (ALAT) $> 2,5$-facher oberer Normwert (Anmerkung: Die Bestimmung konnte einmalig innerhalb einer Woche wiederholt werden, falls die Werte zu hoch lagen; der zweite Messwert konnte herangezogen werden, falls das Kriterium erfüllt war).</p> <p>(45) Alkalische Phosphatase (AP) > 3-facher oberer Normwert, oder AP $> 2,5$-facher oberer Normwert und Gesamtbilirubin > 2-facher oberer Normwert.</p> <p>(46) Klinische Laborwerte außerhalb des normalen Referenzbereichs der Population, die vom Prüfarzt als klinisch signifikant angesehen wurden.</p> <p>(47) Kreatinin-Clearance ≤ 80 mL/min nach der Cockcroft-Gault-Formel.</p> <p>(48) Signifikante, aktuelle oder frühe Lebererkrankungen, z.B. durch Alkoholkonsum oder Leberinsuffizienz (Anmerkung: Labortests sollten nur bei Verdacht auf technische Probleme</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>bzw. bei Vorliegen von klinischen Gründen, welche die Fehlerhaftigkeit der Ergebnisse vermuten ließen, wiederholt werden).</p> <p>(49) Exzessive Sonnenexposition oder Benutzung eines Solariums in den 4 Wochen vor Baseline (Woche 0; Visite 2) und während der Studie nach Meinung des Prüfarztes.</p> <p>(50) Jeglicher andere mögliche Grund, der nach Meinung des Prüfarztes die Einhaltung des Studienprotokolls bis zum Ende beeinträchtigen würde.</p> <p>(51) Mitarbeiter des Prüfzentrums, die direkt in die Studie involviert waren und/oder deren nahe Familienangehörige (Ehegatten, Eltern, Kinder oder Geschwister, sowohl biologisch als auch adoptiert).</p> <p>(52) Angestellte von Lilly oder Dritte, die an der Studie beteiligt waren.</p> <p>(53) Gleichzeitige Teilnahme an oder frühzeitiger Abbruch einer anderen klinischen Prüfung eines nicht zugelassener Arzneimittel/Medizinprodukte oder nicht zugelassene Anwendung eines Arzneimittels oder Medizinproduktes innerhalb der letzten 4 Wochen bzw. von mindestens 5 Halbwertszeiten nach der letzten Gabe der Medikation, je nachdem, welcher Zeitraum länger war, oder jede andere Art der medizinischen Forschung, die als wissenschaftlich oder medizinisch nicht kompatibel mit dieser Studie eingestuft wurde.</p> <p>Für eine detaillierte Aufstellung der Erhebungszeitpunkte der patientenrelevanten Endpunkte siehe Abschnitt 4.3.1.3 sowie für alle erhobenen Endpunkte siehe Studienprotokoll unter Appendix 2 (Schedule of Activities; S. 76–83).</p>
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	<p>Verantwortlich für die Studienorganisation war der Sponsor, Eli Lilly and Company (Lilly).</p> <p>Die Studie wurde in Deutschland in 28 Zentren durchgeführt.</p>
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p>Behandlungsdauer: 24 Wochen randomisierte Therapie plus 36 Wochen optionale Ixekizumab-Extension.</p> <p>IXE-Arm: Subkutane Injektion von jeweils 80 mg: Initial: 2 x 80 mg Woche 2–12: 1 x 80 mg alle 2 Wochen Woche 16–20: 1 x 80 mg alle 4 Wochen. Optional: Woche 24-56: 1 x 80 mg alle 4 Wochen.</p> <p>F AE-Arm: Orale Gabe nach Vorgaben der Fachinformation: Gemäß Studienprotokoll/Fachinformation ist die maximale tägliche Dosierung von 3 x 2 magensaftresistenten Tabletten Fumaderm® häufig nicht erforderlich. Die Dosierung von Fumaderm® sollte gemäß der Fachinformation erfolgen, bis ein adäquates klinisches Ansprechen von mindestens PASI 75 erreicht wurde. Nach dem Erreichen einer klinisch relevanten Verbesserung konnte die</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>tägliche Einnahme auf die individuell erforderliche Erhaltungsdosis (gemäß Fachinformation) mit Fumaderm® langsam reduziert werden. Bei Auftreten eines unerwünschten Ereignisses sollte eine Dosisreduktion nach Ermessen des Prüfarztes und gemäß der Fachinformation in Erwägung gezogen werden.</p> <p>Optional: Falls nach 24 Wochen eine Weiterbehandlung mit Ixekizumab erfolgen sollte, musste davor eine 7 bis ca. 14 Tage dauernde Auswaschphase durchlaufen werden.</p> <p>Extensionswoche 0: einmalig 2 x 80 mg Ixekizumab. Extensionswoche 2–12: 1 x 80 mg Ixekizumab alle 2 Wochen. Extensionswoche 16-32: 1 x 80 mg Ixekizumab alle 4 Wochen.</p> <p>MTX-Arm: Orale Gabe nach Vorgaben der Fachinformation: Initiale Dosierung 7,5 mg/Woche, mit einer schrittweisen Dosiserhöhung von 5–7,5 mg/Woche, bis eine Dosis von 15 mg/Woche erreicht wurde. Falls ein PASI 50-Ansprechen nicht bis Woche 8 erreicht wurde, wurde die Dosis auf 20 mg/Woche erhöht. Falls ein PASI 75-Ansprechen nicht bis Woche 16 erreicht wurde, erfolgte eine Erhöhung der Dosis auf 25 mg/Woche. Die individuelle maximale Wochendosis konnte je nach Ansprechen und Verträglichkeit im Ermessen des Prüfarztes bis zu 30 mg/Woche betragen. Nach dem Erreichen des erwünschten klinischen Ansprechens (mindestens PASI 75), konnte die Dosis schrittweise bis zur niedrigsten wirksamen Erhaltungsdosis reduziert werden. Bei Auftreten eines unerwünschten Ereignisses sollte eine Dosisreduktion nach Ermessen des Prüfarztes entsprechend der Fachinformation und der europäischen Leitlinien in Betracht gezogen werden. Zusätzlich wurde die orale Gabe von 5 mg/Woche an Folsäure 24 Stunden nach der Methotrexat-Gabe empfohlen. Optional: Falls nach 24 Wochen eine Weiterbehandlung mit Ixekizumab erfolgen sollte, musste davor eine 7 bis ca. 14 Tage dauernde Auswaschphase durchlaufen werden. Extensionswoche 0: einmalig 2 x 80 mg Ixekizumab. Extensionswoche 2–12: 1 x 80 mg Ixekizumab alle 2 Wochen. Extensionswoche 16-32: 1 x 80 mg Ixekizumab alle 4 Wochen.</p>
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und	<p>Primärer Endpunkt: Anteil der Patienten mit einer PASI-Reduktion um mindestens 75% (PASI 75) in Woche 24 im Vergleich zu Baseline</p> <p>Sekundäre Endpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> Anteil der Patienten mit PASI 90 und PASI 100 im Vergleich zu Baseline.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<ul style="list-style-type: none"> • Anteil der Patienten mit static Physician Global Assessment (sPGA) Scores von 0 oder 1 und mindestens 2 Punkten Verbesserung im Vergleich zu Baseline. • Anteil der Patienten mit sPGA 0. • Anteil der Patienten mit PASI Scores ≤ 5, ≤ 3 und ≤ 1. • Mittlere Veränderung des PASI Gesamtscores im Vergleich zu Baseline. • Mittlere Veränderung der durch Psoriasis betroffenen Körperoberfläche (BSA) im Vergleich zu Baseline. • Mittlere Veränderung des Palmoplantar Psoriasis Severity Index (PPASI) Gesamtscores. • Mittlere Veränderung des Psoriasis Scalp Severity Index (PSSI) Gesamtscores. • Mittlere Veränderung des Nail Assessment in Psoriasis and Psoriatic Arthritis (NAPPA) Gesamtscores in Vergleich zu Baseline. • Mittlerer Patient Benefit Index (PBI) im Vergleich zu Baseline. • Anteil der Patienten mit Erreichen der Responder-Schwelle der Juckreiz NRS (definiert als Rückgang um 4 Punkte bei Patienten mit einem Baseline-Score \geq Punkte). • Mittlere Veränderung der Juckreiz NRS im Vergleich zu Baseline. • Anteil der Patienten mit Erreichen von Wert 0 in der Juckreiz NRS. • Mittlere Veränderung der Hautschmerzen VAS im Vergleich zu Baseline. • Mittlere Veränderung des Dermatology Life Quality Index (DLQI) im Vergleich zu Baseline. • Anteil der Patienten mit DLQI-Wert von 0 oder 1. • Anteil der Patienten mit DLQI-Wert von 0. • Mittlere Veränderung des Quick Inventory of Depressive Symptomatology-Self Reports (16 Items) (QIDS-SR 16) im Vergleich zu Baseline. • Mittlere Veränderung des SF-36 Scores im Vergleich zu Baseline bei den Summenscores körperliche Gesundheit (PCS), psychische Gesundheit (MCS) und allen 8 Domänen. • Mittlere Veränderung im Vergleich zu Baseline hinsichtlich des Patient's Global Assessment of Disease Severity. • Mittlere Veränderung des European Quality of Life – 5 Dimensions (EQ-5D) bei den EQ-5D-Items, der VAS und dem „Bolt On“-Index. • Mittlere Veränderung der Produktivität anhand des Work Productivity Activity Impairment Questionnaire – Psoriasis (WPAI-PSO) im Vergleich zu Baseline. • Binäre Fragen zu Gesichts-, Hals- und Genitalbefall mit Psoriasis.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Sicherheitsvariablen</p> <ul style="list-style-type: none"> • Unerwünschte Ereignisse (allgemein, mit tödlichem Ausgang, zum Studienabbruch führend, schwerwiegend, behandlungsassoziiert). • UE von besonderem Interesse (AESI). • EKG, Vitalparameter, Laborchemie, Blutbild, physikalische Untersuchung, Tuberkulosestest, Röntgenthorax, Suizidalität (Columbia Suicide Severity Rating Scale) • Schwangerschaftstest (Urin) bei gebärfähigen Frauen: Baseline, danach alle 4 Wochen. <p>Zur Erhöhung der Datenqualität trotz unverblindeter Anwendung der Prüfmedikation wurden geschulte, von der Studiendurchführung unabhängige, verpflichtend verblindete Endpunkterheber eingesetzt.</p>
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	keine
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Basierend auf der einer PASI 75-Ansprechrates für Ixekizumab (Q2W/Q4W) von 92% nach 24 Wochen unter Behandlung angenommen auf Basis der Studie UNCOVER 3 und angenommenen PASI 75-Ansprechrates von jeweils 60% für Fumarsäureester und Methotrexat [78] wurde mittels des exakten Tests nach Fisher für den zweiseitigen Vergleich zweier Anteile bei einer Power von 97% und einem zweiseitigen Signifikanzniveau von $\alpha = 5\%$ eine erforderliche Gruppengröße von jeweils 54 Patienten berechnet.</p> <p>Insgesamt sollten somit 162 Personen randomisiert nach Ixekizumab, Fumarsäureester und Methotrexat ausgewertet werden.</p> <p>Da sowohl Abbrecher als auch Patienten mit fehlenden Werten als Non-Responder zählten, war keine weitere Adjustierung der Fallzahlen für Drop-Outs erforderlich.</p> <p>Bei einer angenommenen Screen-Failure-Rate von 25% mussten 216 Patienten gescreent werden.</p> <p>Die Fallzahlen waren aufgrund der hohen Power für die individuellen Tests nicht für multiple Vergleiche adjustiert.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	<p>Es wurde eine Analyse zu Wirksamkeit und Sicherheit nach 12 und 24 Wochen ohne Auswirkungen auf die weitere Studiendurchführung durchgeführt.</p> <p>Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch</p> <ul style="list-style-type: none"> • Teilnahme an einer anderen klinischen Studie, die eine Prüfmedikation untersuchte, oder Teilnahme an jeglicher medizinischen Forschung, die als wissenschaftlich oder medizinisch nicht kompatibel mit dieser Studie bewertet wurde. • Entscheidung des Prüfarztes <ul style="list-style-type: none"> ○ Auch falls der Patient aus jeglichem Grund eine Behandlung mit einem anderen Wirkstoff benötigte, dessen Wirksamkeit für die Studienindikation belegt war • Wunsch des Patienten • Lilly oder der entsprechend Beauftragte behielt sich einen vorzeitigen Abbruch der Studie oder einen Ausschluss des Patienten aus medizinischen Gründen, Sicherheitsgründen, zulassungstechnischen Gründen oder sonstigen Gründen im Einklang mit anwendbaren Gesetzen und Vorschriften sowie den Regelungen der GCP vor. <p>Eine detaillierte Darstellung aller Abbruchgründe findet sich im Studienprotokoll unter Abschnitt 7. Discontinuation Criteria.</p>
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Zuteilung folgte einer computergenerierten Randomisierungssequenz.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Nicht stratifizierte Randomisierung im Verhältnis 1:1:1 durch ein interaktives Web-Response-System.
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax /Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	<p>Die Behandlungsarme wurden über ein interaktives Web-Response-System zugeteilt. Die Zuordnung wurde durch Eingabe einer Kontrollnummer (die auf der Studienmedikation aufgedruckt war) durch das Personal des Prüfzentrums bestätigt und kontrolliert.</p> <p>Die RHBZ Studie war eine offene Studie. Eine Geheimhaltung der Behandlung war aufgrund der laut Fachinformation nötigen individuellen Dosis für Methotrexat und Fumarsäureester nicht möglich. Daher wurden separate, von der Studiendurchführung und Patientenführung unabhängige Endpunkterheber eingesetzt, die nicht über die Medikation informiert werden durften. Diesbezüglich wurden die Patienten verpflichtet, nicht über ihre Medikation, unerwünschte Ereignisse etc. zu sprechen. Bei den Untersuchungen war eine dritte Person (z.B. Pflegepersonal) anwesend, um dies zu gewährleisten. Bei versehentlicher Entblindung musste der Endpunkterheber für diesen Patienten ersetzt werden.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Die Rekrutierung der Patienten erfolgte durch den Prüfarzt. Die Zuteilung der Patienten auf die Behandlungsarme erfolgte durch ein IWRS.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden /Patienten und /oder b) diejenigen, die die Intervention /Behandlung durchführten, und /oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a) Patienten und b) Behandler waren nicht verblindet, da die Vorgaben der Fachinformation für Methotrexat und Fumarsäureester eine individuelle Dosistitration nach Wirksamkeit und Verträglichkeit vorschreiben. c) Die Beurteilung von klinischen Scores und anderen klinischen Endpunkten erfolgte durch verblindete Auswerter /Endpunkterheber (vgl. Item 9). Die Beurteilung der Patientenfragebögen erfolgte durch die Patienten selbst, also nicht verblindet.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht zutreffend.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Primäranalyse Das binäre Zielkriterium PASI 75 ja/nein wurde mittels Fisher's exaktem Test überprüft. Es wurde angenommen, dass die beiden Primärvergleiche (gegen Fumarsäureester und gegen Methotrexat) gleich wichtig sind. Daher wurde eine Hochberg-Prozedur (1988) nach Dmitrienko (2010) benutzt, unter Verwendung der zweiseitigen p-Werte der beiden primären exakten Tests nach Fisher, um beide Vergleiche für Multiples Testen zu korrigieren und ein Gesamtfehlerniveau von 5% für beide ko-primären Endpunkte einzuhalten. Bei fehlenden Werten oder Studienabbruch galten die Patienten gemäß NRI als Non-Responder. Sekundäranalysen Sekundäranalysen für binäre Endpunkte erfolgten für kontinuierliche Endpunkte mit ANCOVA mit Termen für Baselinewert und Behandlung, wobei fehlende Werte mittels mBOCF imputiert wurden. Binäre Endpunkte wurden sowohl mit logistischer Regression als auch mit Fisher's exaktem Test verglichen. Fehlende Werte wurden mittels imputiert.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Die folgenden Subgruppenanalysen sind im Protokoll definiert: Geschlecht, Alter (</≥ 65 Jahre), Zentrum, Baseline-PASI (≤/ > 20). Post-hoc definierte Subgruppenanalysen sind in Abschnitt 4.2.5.5 aufgeführt.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Siehe Abbildung 4-10: CONSORT-Diagramm des Patientenflusses in der RHBZ Studie
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	<p>a) Insgesamt wurden 162 Patienten in 28 Studienzentren randomisiert; in jedem Behandlungsarm waren 54 Patienten.</p> <p>b) Mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten 54 Patienten im IXE-Arm, 52 Patienten im FAE-Arm und 52 Patienten im MTX-Arm. Jeder Patient erhielt die geplante Intervention.</p> <p>c) In der Analyse des primären Zielkriteriums PASI wurden alle randomisierten Patienten berücksichtigt (Non-Responder Imputation bei fehlenden Daten).</p> <p>Die übrigen Analysepopulationen waren wie folgt:</p> <p>Analysepopulationen IXE-Arm: ITT Population: n = 54 Safety Population: n = 54 Itch NRS Population: n = 46 Face/Neck Ps Population: n = 33 Genital Ps Population: n = 20 Nail Ps Population: n = 35 sPGA \geq 3 Population: n = 52 Palmoplantar Population: n = 15 Scalp Ps Population: n = 44.</p> <p>Analysepopulationen FAE-Arm: ITT Population: n = 54 Safety Population: n = 52 Itch NRS Population: n = 47 Face/Neck Ps Population: n = 34 Genital Ps Population: n = 24 Nail Ps Population: n = 29 sPGA \geq 3 Population: n = 53 Palmoplantar Population: n = 19 Scalp Ps Population: n = 45.</p> <p>Analysepopulationen MTX-Arm: ITT Population: n = 54 Safety Population: n = 52 Itch NRS Population: n = 46 Face/Neck Ps Population: n = 36 Genital Ps Population: n = 24 Nail Ps Population: n = 27 sPGA \geq 3 Population: n = 52 Palmoplantar Population: n = 10 Scalp Ps Population: n = 44.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<p>Abbruchgründe IXE-Arm (n = 5 bis Woche 24):</p> <ul style="list-style-type: none"> Der Nachbeobachtung verloren gegangen (n = 2) Unerwünschte Ereignis (n = 2) Patientenwunsch (n = 1). <p>Abbruchgründe FAE-Arm (n = 29 bis Woche 24):</p> <ul style="list-style-type: none"> Der Nachbeobachtung verloren gegangen (n = 1) Unerwünschte Ereignis (n = 20) Patientenwunsch (n = 6) Unzureichende Wirksamkeit (n = 2). <p>Abbruchgründe MTX-Arm (n = 3 bis Woche 24):</p> <ul style="list-style-type: none"> Der Nachbeobachtung verloren gegangen (n = 1) Protokollverletzung/Einschlussfehler (n = 1; Patient erhielt keine Medikation) Patientenwunsch (n = 1).
14	Aufnahme /Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden /Patienten und der Nachbeobachtung	<p>Datum des ersten Patienteneinschlusses: 04. Februar 2016.</p> <p>Datum der letzten 24-Wochen Visite des letzten Patienten: 19 Dezember 2016.</p> <p>Datum der letzten Patientenvisite nach Woche 24: noch nicht erreicht.</p> <p>Ende der Nachbeobachtung: noch nicht erreicht.</p>
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie läuft noch.
a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

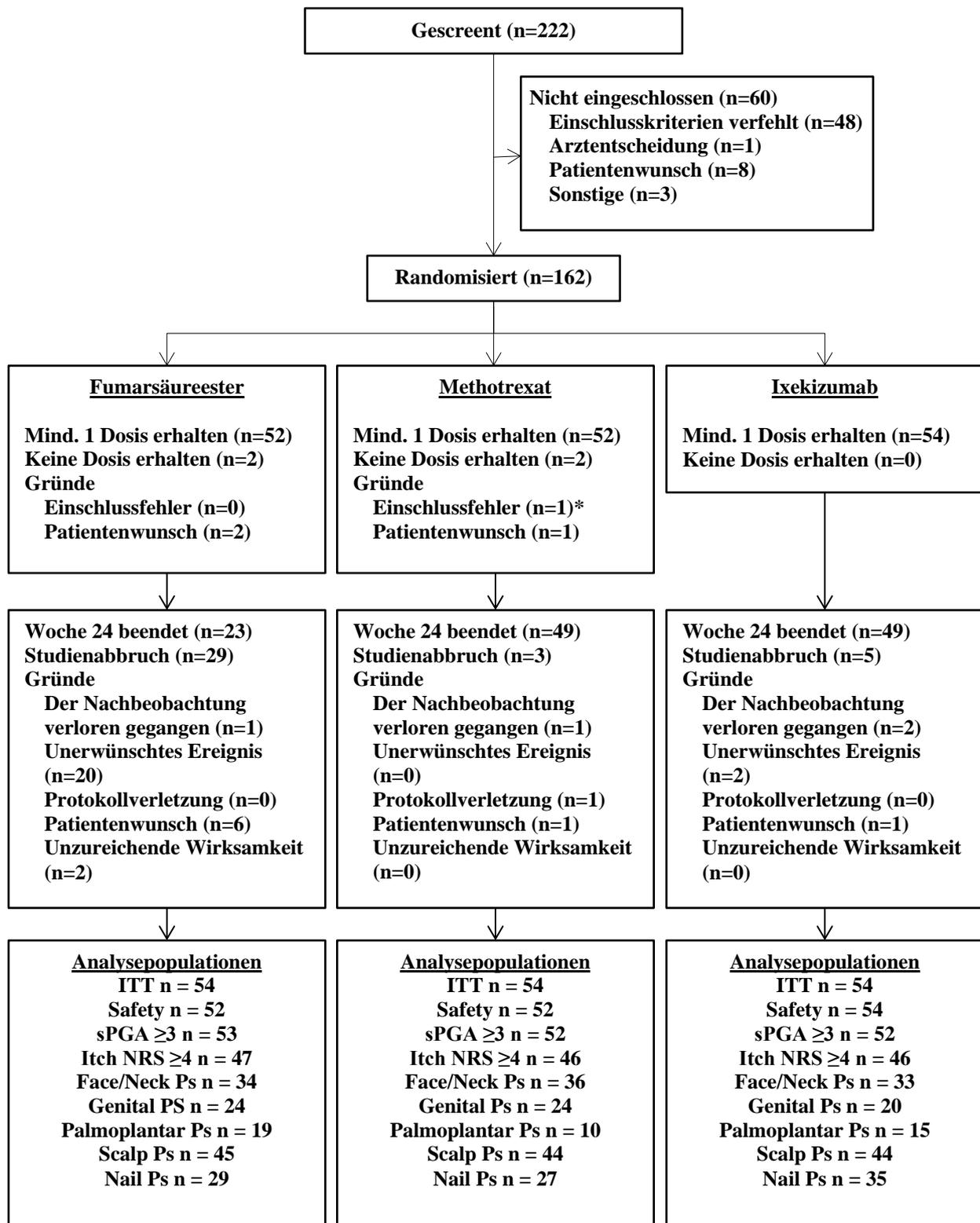


Abbildung 4-10: CONSORT-Diagramm des Patientenflusses in der RHBZ Studie

*Patient wurde irrtümlich randomisiert und Visit 2 wurde nicht durchgeführt

** für einen Patienten im MTX-Arm wurde kein Grund für den Studienabbruch genannt

Definition der Analysepopulationen: ITT (Intention to Treat): randomisierte Patienten, unabhängig davon, ob sie die Studienmedikation erhalten hatten oder nicht; Safety: Patienten in der ITT Population, die mindestens 1 Dosis der ihnen zugeteilten Studienmedikation erhalten haben; sPGA ≥ 3 : Patienten in der ITT Population mit einem sPGA ≥ 3 zu Baseline; Itch NRS: Patienten in der ITT Population mit einem Juckreiz NRS Score ≥ 4 zu Baseline; Face/Neck Ps: Patienten in der ITT Population mit sichtbarer Psoriasis im Gesicht und/oder am Hals zu Baseline; Genital Ps: Patienten in der ITT Population mit Psoriasis im Genitalbereich zu Baseline; Palmoplantar Ps: Patienten in der ITT Population mit Psoriasis an Handflächen und/oder Fußsohlen zu Baseline; Scalp Ps: Patienten in der ITT Population mit Psoriasis an der Kopfhaut zu Baseline; Nail Ps: Patienten in der ITT Population mit Psoriasis an den Finger- und/oder Fußnägeln zu Baseline.

Abkürzungen: ITT = Intention to Treat; n = Anzahl der Patients in der jeweiligen Kategorie oder Gruppe; NRS = Numeric Rating Scale; Ps = Psoriasis; sPGA= Static Physician's Global Assessment.

Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C ...) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.

Tabelle 4-109 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie I1F-EW-RHBZ(b)

Studie: I1F-EW-RHBZ(b)**Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
ELI LILLY AND COMPANY 2016c. I1F-EW-RHBZ(e): Clinical Trial Protocol. A 24-Week Multicenter, Randomized, Open-Label, Parallel-Group Study Comparing the Efficacy and Safety of Ixekizumab to Fumaric Acid Esters and Methotrexate in Patients with Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis Who Are Naïve to Systemic Treatment with an Extension Period. Stand: 23.09.2016. 2016.	CSP inkl. Amendment (e)
ELI LILLY AND COMPANY 2015d. I1F-EW-RHBZ: SAP V2. A 24-Week Multicenter, Randomized, Open-Label, Parallel-Group Study Comparing the Efficacy and Safety of Ixekizumab to Fumaric Acid Esters and Methotrexate in Patients with Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis Who Are Naïve to Systemic Treatment. Stand: 20.01.2017	SAP
Eli Lilly and Company. I1F-EW-RHBZ 24-Week Clinical Study Report: A 24-Week, Multicenter, Randomized, Open-Label, Parallel-Group Study Comparing the Efficacy and Safety of Ixekizumab to Fumaric Acid Esters and Methotrexate in Patients with Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis who are Naïve to Systemic Treatment with an Extension Period. Stand: 20.02.2017. 2017.	CSR

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**Einstufung als randomisierte Studie**

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Die Studie wurde als randomisierte Studie mit drei parallelen Behandlungsarmen geplant und durchgeführt. Die Randomisierung in die Behandlungsarme erfolgte im Verhältnis 1:1:1.

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**

Patient:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Offenes Studiendesign mit oraler Gabe der Studienmedikation in zwei Behandlungsarmen (FAE und MTX) und subkutaner Gabe in einem Behandlungsarm (IXE).

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Offenes Studiendesign mit individueller Dosistitration entsprechend der Fachinformation in zwei Behandlungsarmen (FAE und MTX) und fixer Dosierung in einem Behandlungsarm (IXE); die Erhebung der klinischen Endpunkte erfolgte jedoch getrennt von der Behandlung durch einen verblindeten Endpunkterheber.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Zur Vermeidung von Verzerrung des Behandlungseffektes durch Studienabbrecher wurden fehlende Werte bei binären Endpunkten per Non-Responder-Imputation als Nicht-Ansprechen gewertet, kontinuierliche Werte wurden mittels mBOCF ebenfalls konservativ imputiert.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Es lagen keine Aspekte vor, die zu einem erhöhten Verzerrungspotenzial führen. Die folgenden Aspekte wurden dabei berücksichtigt:
Der Endpunkterheber war verblindet. Die Ergebnisberichterstattung ist unabhängig. Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte liegen nicht vor.

Endpunkt: Gesamtmortalität**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Verblindung der Endpunkterheber war zu jeder Zeit gewährleistet. Folgende Maßnahmen wurden durchgeführt:

- Erhebung durch einen nicht in die Behandlung involvierten verblindeten Endpunkterheber.
- Unterweisung der Patienten, nicht über die Behandlung mit dem Endpunkterheber zu sprechen.
- Kontrolle durch eine dritte Person.
- bei unbeabsichtigter Aufhebung der Verblindung wurde der Endpunkterheber für diesen Patienten ausgetauscht.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkterheber (Prüfarzt) war verblindet. Das ITT-Prinzip wurde bei der Analyse adäquat umgesetzt. Die Ergebnisberichterstattung ist unabhängig. Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte liegen nicht vor. Die Feststellung eines Todesfalles ist objektiv möglich.

Endpunkt: Endpunkte ermittelt anhand des Psoriasis Area and Severity Index (PASI)

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Verblindung der Endpunkterheber war zu jeder Zeit gewährleistet. Folgende Maßnahmen wurden durchgeführt:

- Erhebung durch einen nicht in die Behandlung involvierten verblindeten Endpunkterheber.
 - Unterweisung der Patienten nicht über die Behandlung mit dem Endpunkterheber zu sprechen.
 - Kontrolle durch eine dritte Person.
 - bei unbeabsichtigter Aufhebung der Verblindung wurde der Endpunkterheber für diesen Patienten ausgetauscht.
-

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkterheber (Prüfarzt) war verblindet. Das ITT-Prinzip wurde bei der Analyse adäquat umgesetzt. Die Ergebnisberichterstattung ist unabhängig. Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte liegen nicht vor. Die Kriterien für die Datenauswertung mittels des PASI waren vorab im Studienprotokoll festgelegt und validiert.

Endpunkt: Endpunkt zum prozentualen Anteil der betroffenen Körperoberfläche (BSA)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Verblindung der Endpunkterheber war zu jeder Zeit gewährleistet. Folgende Maßnahmen wurden durchgeführt:

- Erhebung durch einen nicht in die Behandlung involvierten verblindeten Endpunkterheber.
 - Unterweisung der Patienten nicht über die Behandlung mit dem Endpunkterheber zu sprechen.
 - Kontrolle durch eine dritte Person.
 - bei unbeabsichtigter Aufhebung der Verblindung wurde der Endpunkterheber für diesen Patienten ausgetauscht.
-

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkterheber (Prüfarzt) war verblindet. Das ITT-Prinzip wurde bei der Analyse adäquat umgesetzt. Die Ergebnisberichterstattung ist unabhängig. Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte liegen nicht vor. Die Kriterien für die Datenauswertung der BSA waren vorab im Studienprotokoll festgelegt.

Endpunkt: Endpunkte zum Juckreiz (Juckreiz NRS)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Eine Verblindung der Erhebung des Endpunktes konnte nicht vorgenommen werden, da der Patient selbst die Juckreiz NRS ausfüllte.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterhebung erfolgte durch den nicht verblindeten Patienten. Es wurden keine objektiv messbaren Parameter erhoben, sondern subjektive Einschätzungen abgefragt.

Endpunkt: Endpunkt zu Hautschmerzen (Hautschmerzen VAS)**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Eine Verblindung der Erhebung des Endpunktes konnte nicht vorgenommen werden, da der Patient selbst die Hautschmerzen VAS ausfüllte.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterhebung erfolgte durch den nicht verblindeten Patienten. Es wurden keine objektiv messbaren Parameter erhoben, sondern subjektive Einschätzungen abgefragt.

Endpunkt: Gesichts- und Hals-Beteiligung**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Verblindung der Endpunkterheber war zu jeder Zeit gewährleistet. Folgende Maßnahmen wurden durchgeführt:

- Erhebung durch einen nicht in die Behandlung involvierten verblindeten Endpunkterheber.
 - Unterweisung der Patienten nicht über die Behandlung mit dem Endpunkterheber zu sprechen.
 - Kontrolle durch eine dritte Person.
 - bei unbeabsichtigter Aufhebung der Verblindung wurde der Endpunkterheber für diesen Patienten ausgetauscht.
-

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

 niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkterheber (Prüfarzt) war verblindet. Das ITT-Prinzip wurde bei der Analyse adäquat umgesetzt. Die Ergebnisberichterstattung ist unabhängig. Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte liegen nicht vor. Die Kriterien für die Datenerhebung der Gesichts- und Hals-Beteiligung waren vorab im Studienprotokoll festgelegt.

Endpunkt: Beteiligung des Genitalbereichs**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Verblindung der Endpunkterheber war zu jeder Zeit gewährleistet. Folgende Maßnahmen wurden durchgeführt:

- Erhebung durch einen nicht in die Behandlung involvierten verblindeten Endpunkterheber
 - Unterweisung der Patienten nicht über die Behandlung mit dem Endpunkterheber zu sprechen
 - Kontrolle durch eine dritte Person
 - bei unbeabsichtigter Aufhebung der Verblindung wurde der Endpunkterheber für diesen Patienten ausgetauscht
-

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

 niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkterheber (Prüfarzt) war verblindet. Das ITT-Prinzip wurde bei der Analyse adäquat umgesetzt. Die Ergebnisberichterstattung ist unabhängig. Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte liegen nicht vor. Die Kriterien für die Datenerhebung der Beteiligung des Genitalbereichs waren vorab im Studienprotokoll festgelegt.

Endpunkt: Endpunkte zur psoriatischen Nagelbeteiligung (NAPPA-CLIN)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Verblindung der Endpunkterheber war zu jeder Zeit gewährleistet. Folgende Maßnahmen wurden durchgeführt:

- Erhebung durch einen nicht in die Behandlung involvierten verblindeten Endpunkterheber.
 - Unterweisung der Patienten nicht über die Behandlung mit dem Endpunkterheber zu sprechen.
 - Kontrolle durch eine dritte Person.
 - bei unbeabsichtigter Aufhebung der Verblindung wurde der Endpunkterheber für diesen Patienten ausgetauscht.
-

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

 niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkterheber (Prüfarzt) war verblindet. Das ITT-Prinzip wurde bei der Analyse adäquat umgesetzt. Die Ergebnisberichterstattung ist unabhängig. Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte liegen nicht vor. Die Kriterien für die Datenerhebung des NAPPA-CLIN waren vorab im Studienprotokoll festgelegt.

Endpunkt: Endpunkte zur psoriatischen Nagelbeteiligung (NAPPA-PBI)**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Eine Verblindung der Erhebung des Endpunktes konnte nicht vorgenommen werden, da der Patient selbst den Fragebogen ausfüllte.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterhebung erfolgte durch den nicht verblindeten Patienten. Es wurden keine objektiv messbaren Parameter erhoben, sondern subjektive Einschätzungen abgefragt.

Endpunkt: Endpunkt zum patientenrelevanten Therapienutzen (PBI)**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Eine Verblindung der Erhebung des Endpunktes konnte nicht vorgenommen werden, da der Patient selbst den Fragebogen ausfüllte.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterhebung erfolgte durch den nicht verblindeten Patienten. Es wurden keine objektiv messbaren Parameter erhoben, sondern subjektive Einschätzungen abgefragt.

Endpunkt: Endpunkt zum Gesundheitszustand (EQ-5D)**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Eine Verblindung der Erhebung des Endpunktes konnte nicht vorgenommen werden, da der Patient selbst den Fragebogen ausfüllte.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterhebung erfolgte durch den nicht verblindeten Patienten. Es wurden keine objektiv messbaren Parameter erhoben, sondern subjektive Einschätzungen abgefragt.

Endpunkt: Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (SF-36)**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Eine Verblindung der Erhebung des Endpunktes konnte nicht vorgenommen werden, da der Patient selbst den Fragebogen ausfüllte.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterhebung erfolgte durch den nicht verblindeten Patienten. Es wurden keine objektiv messbaren Parameter erhoben, sondern subjektive Einschätzungen abgefragt.

Endpunkt: Endpunkte zur krankheitsspezifischen gesundheitsbezogenen Lebensqualität (DLQI)**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Eine Verblindung der Erhebung des Endpunktes konnte nicht vorgenommen werden, da der Patient selbst den Fragebogen ausfüllte.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterhebung erfolgte durch den nicht verblindeten Patienten. Es wurden keine objektiv messbaren Parameter erhoben, sondern subjektive Einschätzungen abgefragt.

Endpunkt: Endpunkt zur krankheitsspezifischen gesundheitsbezogenen Lebensqualität (NAPPA-QoL)**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Eine Verblindung der Erhebung des Endpunktes konnte nicht vorgenommen werden, da der Patient selbst diesen Endpunkt mittels Fragebogen erhob.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterhebung erfolgte durch den nicht verblindeten Patienten. Es wurden keine objektiv messbaren Parameter erhoben, sondern subjektive Einschätzungen abgefragt.

Endpunkt: Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Eine Verblindung bei der Erhebung unerwünschter Ereignisse war nicht möglich, da die Dosiseinstellung von Fumarsäureester und Methotrexat laut Fachinformation basierend auf der Verträglichkeit erfolgen musste.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die längere Expositionszeit der Patienten im IXE- und im MTX-Arm im Vergleich zum FAE-Arm aufgrund der niedrigeren Studienabbruchquoten stellt eine Verzerrung zugunsten der ZVT Fumarsäureester dar.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkterheber (Prüfarzt) war nicht verblindet.

Endpunkt: Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse (AESI)/konsolidierten Begriffen**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Eine Verblindung bei der Erhebung unerwünschter Ereignisse war nicht möglich, da die DosisEinstellung von Fumarsäureester und Methotrexat laut Fachinformation basierend auf der Verträglichkeit erfolgen musste

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die längere Expositionszeit der Patienten im IXE- und im MTX-Arm im Vergleich zum FAE-Arm aufgrund der niedrigeren Studienabbruchquoten stellt eine Verzerrung zugunsten der ZVT Fumarsäureester dar.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkterheber (Prüfarzt) war nicht verblindet.