

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

# Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

*Ixekizumab (Taltz<sup>®</sup>)*

Lilly Deutschland GmbH

## Modul 4 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.*

Medizinischer Nutzen und  
medizinischer Zusatznutzen,  
Patientengruppen mit therapeutisch  
bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 24.02.2017

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>10</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>11</b>
<b>4 Modul 4 – Allgemeine Informationen</b> .....	<b>14</b>
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	15
4.2 Methodik.....	31
4.2.1 Fragestellung.....	31
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.....	32
4.2.3 Informationsbeschaffung.....	36
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	36
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche.....	36
4.2.3.3 Suche in Studienregistern.....	38
4.2.3.4 Selektion relevanter Studien.....	39
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	40
4.2.5 Informationssynthese und -analyse.....	42
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien.....	42
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	43
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	65
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen.....	66
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	67
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche.....	73
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen.....	76
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	76
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	76
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	76
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	78
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern.....	80
4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	81
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	82
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen.....	82
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	93
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	93
4.3.1.3.1 Endpunkte aus der RCT IXORA-S.....	96
4.3.1.3.1.1 Mortalität – RCT.....	97
4.3.1.3.1.2 Morbidität – RCT.....	99
4.3.1.3.1.2.1 Psoriasis Area and Severity Index (PASI) – RCT.....	99
4.3.1.3.1.2.2 Betroffene Körperoberfläche (BSA) – RCT.....	105
4.3.1.3.1.2.3 Juckreiz NRS – RCT.....	109

4.3.1.3.1.2.4	Hautschmerzen VAS – RCT .....	114
4.3.1.3.1.2.5	Gesichts- und Hals-Beteiligung – RCT .....	118
4.3.1.3.1.2.6	Beteiligung des Genitalbereichs – RCT .....	121
4.3.1.3.1.2.7	Nail Psoriasis Severity Index (NAPSI) – RCT .....	124
4.3.1.3.1.2.8	EQ-5D – RCT .....	128
4.3.1.3.1.3	Gesundheitsbezogene Lebensqualität – RCT .....	133
4.3.1.3.1.3.1	SF-36 – RCT .....	133
4.3.1.3.1.3.2	Dermatology Life Quality Index (DLQI) – RCT .....	140
4.3.1.3.1.4	Sicherheit – RCT .....	146
4.3.1.3.2	Subgruppenanalysen – RCT .....	152
4.3.1.3.2.1	Morbidität – RCT .....	163
4.3.1.3.2.1.1	Psoriasis Area and Severity Index (PASI) – RCT .....	163
4.3.1.3.2.1.2	Betroffene Körperoberfläche (BSA) – RCT .....	168
4.3.1.3.2.1.3	Juckreiz NRS – RCT .....	172
4.3.1.3.2.1.4	Hautschmerzen VAS – RCT .....	173
4.3.1.3.2.1.5	Gesichts- und Hals-Beteiligung – RCT .....	175
4.3.1.3.2.1.6	Beteiligung des Genitalbereichs – RCT .....	177
4.3.1.3.2.1.7	Nail Psoriasis Severity Index (NAPSI) – RCT .....	178
4.3.1.3.2.2	Gesundheitsbezogene Lebensqualität – RCT .....	182
4.3.1.3.2.2.1	SF-36 – RCT .....	182
4.3.1.3.2.2.2	Dermatology Life Quality Index (DLQI) – RCT .....	184
4.3.1.3.2.3	Sicherheit – RCT .....	186
4.3.1.3.2.3.1	Unerwünschte Ereignisse – RCT .....	186
4.3.1.3.2.3.2	Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (AESI) – RCT .....	188
4.3.1.3.2.4	Schlussfolgerung .....	189
4.3.1.3.3	Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien .....	191
4.3.2	Weitere Unterlagen .....	198
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien .....	198
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche .....	198
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche .....	199
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen .....	199
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT .....	199
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT .....	202
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien .....	202
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	202
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien .....	202
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien .....	203
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	203
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	204
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen .....	204
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen .....	204
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen .....	205
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen .....	205

4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen .....	205
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen .....	206
4.3.2.4	Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen .....	206
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	206
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise .....	206
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	208
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht .....	221
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte .....	221
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	221
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	221
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen .....	222
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten .....	222
4.6	Liste der eingeschlossenen Studien.....	224
4.7	Referenzliste.....	226
<b>Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche .....</b>		<b>234</b>
<b>Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern.....</b>		<b>241</b>
<b>Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....</b>		<b>244</b>
<b>Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern).....</b>		<b>245</b>
<b>Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT .....</b>		<b>265</b>
<b>Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten .....</b>		<b>280</b>

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 4-1: Für die Zusatznutzenableitung herangezogene Endpunkte (normale Schrift) und unterstützende Endpunkte (kursive Schrift) .....	19
Tabelle 4-2: Ein- und Ausschlusskriterien: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	33
Tabelle 4-3: Zusammensetzung der AESI nach PT (bevorzugt nach SMQ, falls nicht anderweitig angegeben).....	58
Tabelle 4-4: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	77
Tabelle 4-5: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	78
Tabelle 4-6: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	80
Tabelle 4-7: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	82
Tabelle 4-8: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	83
Tabelle 4-9: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	84
Tabelle 4-10: Charakterisierung der Studienpopulation: Demographische und Krankheitscharakteristika zu Baseline nach Behandlungsarm in der RCT IXORA-S mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population) .....	90
Tabelle 4-11: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	93
Tabelle 4-12: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	94
Tabelle 4-13: Operationalisierung von Gesamtmortalität.....	97
Tabelle 4-14: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Gesamtmortalität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	97
Tabelle 4-15: Ergebnisse für Gesamtmortalität (Woche 24) in RCT IXORA-S mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety Population) .....	98
Tabelle 4-16: Operationalisierung von Psoriasis Area and Severity Index (PASI) .....	99
Tabelle 4-17: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Endpunkte zum Psoriasis Area and Severity Index (PASI) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	100
Tabelle 4-18: Ergebnisse für die Veränderung des PASI Scores von Baseline bis Woche 24 in RCT IXORA-S mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population).....	101
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 IXORA-S mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population) .....	102
Tabelle 4-20: Operationalisierung von betroffener Körperoberfläche (BSA) .....	105

Tabelle 4-21: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt zur betroffenen Körperoberfläche (BSA) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	106
Tabelle 4-22: Ergebnisse für die Veränderung des prozentualen Anteils der betroffenen Körperoberfläche von Baseline bis Woche 24 in RCT IXORA-S mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population) .....	107
Tabelle 4-23: Operationalisierung von Juckreiz (Juckreiz NRS).....	109
Tabelle 4-24: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkte zur Juckreiz NRS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	110
Tabelle 4-25: Ergebnisse für die Rücklaufquote der Juckreiz NRS zu Baseline und in Woche 24 in RCT IXORA-S mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population).....	111
Tabelle 4-26: Ergebnisse für die Veränderung des Juckreizes von Baseline bis Woche 24 in RCT IXORA-S mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population).....	112
Tabelle 4-27: Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit einer Reduktion des Juckreizes um $\geq 4$ Punkte in Woche 24 in RCT IXORA-S mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Itch NRS Population <sup>a</sup> ).....	113
Tabelle 4-28: Operationalisierung von Hautschmerzen (Hautschmerzen VAS) .....	114
Tabelle 4-29: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt zur Hautschmerzen VAS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	115
Tabelle 4-30: Ergebnisse für die Rücklaufquote der Hautschmerzen VAS zu Baseline und in Woche 24 in RCT IXORA-S mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population) ...	116
Tabelle 4-31: Ergebnisse für die Veränderung der Hautschmerzen von Baseline bis Woche 24 in RCT IXORA-S mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population).....	117
Tabelle 4-32: Operationalisierung von Gesichts- und Hals-Beteiligung .....	118
Tabelle 4-33: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt zur Gesichts- und Hals-Beteiligung in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	119
Tabelle 4-34: Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit Erreichen einer Erscheinungsfreiheit von Gesicht und Hals in Woche 24 in RCT IXORA-S mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Face/Neck Ps Population <sup>a</sup> ) .....	120
Tabelle 4-35: Operationalisierung von Beteiligung des Genitalbereichs.....	121
Tabelle 4-36: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt zur Beteiligung des Genitalbereichs in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	122
Tabelle 4-37: Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit Erreichen einer Erscheinungsfreiheit im Genitalbereich in Woche 24 in RCT IXORA-S mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Genital Ps Population <sup>a</sup> ) .....	123
Tabelle 4-38: Operationalisierung von Psoriatische Nagelbeteiligung (NAPSI Score) .....	124
Tabelle 4-39: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkte zur psoriatischen Nagelbeteiligung (NAPSI) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	125
Tabelle 4-40: Ergebnisse für die Veränderung der psoriatischen Nagelbeteiligung von Baseline bis Woche 24 in RCT IXORA-S mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Nail Ps Population <sup>a</sup> ) .....	126

Tabelle 4-41: Ergebnisse für den Anteil der Patienten ohne psoriatische Nagelbeteiligung zu Baseline und in Woche 24 in RCT IXORA-S mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Nail Ps Population <sup>a</sup> ).....	127
Tabelle 4-42: Operationalisierung von Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) .....	128
Tabelle 4-43: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt zur EQ-5D VAS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	129
Tabelle 4-44: Ergebnisse für die Rücklaufquote der EQ-5D VAS zu Baseline und in Woche 24 in RCT IXORA-S mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population).....	130
Tabelle 4-45: Ergebnisse für die Veränderung des Gesundheitszustands (EQ-5D VAS) von Baseline bis Woche 24 in RCT IXORA-S mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population).....	131
Tabelle 4-46: Operationalisierung von gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36).....	133
Tabelle 4-47: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkte zum SF-36 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	134
Tabelle 4-48: Ergebnisse für die Rücklaufquote des SF-36 zu Baseline und in Woche 24 in RCT IXORA-S mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population).....	135
Tabelle 4-49: Ergebnisse für die Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (SF-36) von Baseline bis Woche 24 in RCT IXORA-S mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population) .....	136
Tabelle 4-50: Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit einer Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (SF-36) in Woche 24 in RCT IXORA-S mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population).....	139
Tabelle 4-51: Operationalisierung von krankheitsspezifischer gesundheitsbezogener Lebensqualität (DLQI) .....	140
Tabelle 4-52: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkte zum DLQI in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	141
Tabelle 4-53: Ergebnisse für die Rücklaufquote des DLQI zu Baseline und in Woche 24 in RCT IXORA-S mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population).....	142
Tabelle 4-54: Ergebnisse für die Veränderung des DLQI Scores für krankheitsspezifische gesundheitsbezogene Lebensqualität von Baseline bis Woche 24 in RCT IXORA-S mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population) .....	143
Tabelle 4-55: Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit nicht oder kaum beeinträchtigter krankheitsspezifischer gesundheitsbezogener Lebensqualität (DLQI) zu Baseline und in Woche 24 in RCT IXORA-S mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population).....	145
Tabelle 4-56: Operationalisierung von unerwünschten Ereignisse und AESI.....	146
Tabelle 4-57: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkte zur Sicherheit in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	147
Tabelle 4-58: Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit unerwünschten Ereignissen bis Woche 24 in RCT IXORA-S mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety Population)....	148

Tabelle 4-59: Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit AESI (Inzidenz $\geq 4$ Patienten in jeglichem Behandlungsarm) bis Woche 24 in RCT IXORA-S mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety Population) .....	150
Tabelle 4-60: Zusammenfassung der Interaktionsterme der Subgruppenanalysen (Teil 1) in RCT IXORA-S .....	155
Tabelle 4-61: Zusammenfassung der Interaktionsterme der Subgruppenanalysen (Teil 2) in RCT IXORA-S .....	157
Tabelle 4-62: Zusammenfassung der Interaktionsterme der Subgruppenanalysen (Teil 3) in RCT IXORA-S (Woche 24) .....	159
Tabelle 4-63: Zusammenfassung der Interaktionsterme der Subgruppenanalysen (Teil 4) in RCT IXORA-S (Woche 24) .....	161
Tabelle 4-64: Subgruppenergebnisse für den Anteil der Patienten mit einer PASI-Reduktion von $\geq 75\%$ in Woche 24 in RCT IXORA-S mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population) .....	164
Tabelle 4-65: Subgruppenergebnisse für den Anteil der Patienten mit einer PASI-Reduktion von $\geq 90\%$ in Woche 24 in RCT IXORA-S mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population) .....	165
Tabelle 4-66: Subgruppenergebnisse für den Anteil der Patienten mit einer PASI-Reduktion von 100% in Woche 24 in RCT IXORA-S mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population) .....	166
Tabelle 4-67: Subgruppenergebnisse für die Veränderung des prozentualen Anteils der betroffenen Körperoberfläche von Baseline bis Woche 24 in RCT IXORA-S mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population) .....	168
Tabelle 4-68: Subgruppenergebnisse für den Anteil der Patienten mit einer Reduktion des Juckreizes um $\geq 4$ Punkte in Woche 24 in RCT IXORA-S mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Itch NRS Population <sup>a</sup> ) .....	172
Tabelle 4-69: Subgruppenergebnisse für die Veränderung der Hautschmerzen von Baseline bis Woche 24 in RCT IXORA-S mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population) .....	173
Tabelle 4-70: Subgruppenergebnisse für den Anteil der Patienten mit Erreichen einer Erscheinungsfreiheit von Gesicht und Hals in Woche 24 in RCT IXORA-S mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Face/Neck Ps Population <sup>a</sup> ) .....	175
Tabelle 4-71: Subgruppenergebnisse für den Anteil der Patienten mit Erreichen einer Erscheinungsfreiheit im Genitalbereich in Woche 24 in RCT IXORA-S mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Genital Ps Population <sup>a</sup> ) .....	177
Tabelle 4-72: Subgruppenergebnisse für die Veränderung der psoriatischen Nagelbeteiligung von Baseline bis Woche 24 in RCT IXORA-S mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Nail Ps Population <sup>a</sup> ) .....	178
Tabelle 4-73: Subgruppenergebnisse für den Anteil der Patienten mit Erreichen eines NAPI Score = 0 in Woche 24 in RCT IXORA-S mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Nail Ps Population <sup>a</sup> ) .....	180

Tabelle 4-74: Subgruppenergebnisse für den Anteil der Patienten mit einer Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität im SF-36 PCS Score in Woche 24 in RCT IXORA-S mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population).....	182
Tabelle 4-75: Subgruppenergebnisse für den Anteil der Patienten mit nicht oder kaum beeinträchtigter krankheitsspezifischer Lebensqualität (DLQI) in Woche 24 in RCT IXORA-S mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population).....	184
Tabelle 4-76: Subgruppenergebnisse für den Anteil der Patienten mit unerwünschten Ereignissen (UE) bis Woche 24 in RCT IXORA-S mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety Population).....	186
Tabelle 4-77: Subgruppenergebnisse für den Anteil der Patienten mit SUE bis Woche 24 in RCT IXORA-S mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety Population).....	187
Tabelle 4-78: Subgruppenergebnisse für den Anteil der Patienten mit Infektionen bis Woche 24 in RCT IXORA-S mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety Population)....	188
Tabelle 4-79: Zusammenfassung der Belege für eine Interaktion für binäre Merkmalsausprägungen .....	189
Tabelle 4-80: Zusammenfassung der Belege für eine Interaktion für die Subgruppenanalyse mit $\geq 3$ Merkmalsausprägungen.....	190
Tabelle 4-81: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche .....	199
Tabelle 4-82: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	200
Tabelle 4-83: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	200
Tabelle 4-84: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche .....	201
Tabelle 4-85: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	201
Tabelle 4-86: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien .....	203
Tabelle 4-87: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	203
Tabelle 4-88: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	204
Tabelle 4-89: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....	205
Tabelle 4-90: Zusammenfassung Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene für die IXORA-S Studie .....	208
Tabelle 4-91: Ableitung und Ausmaß des Zusatznutzens .....	213
Tabelle 4-92: Zusammenfassung der Effekte von Ixekizumab im Vergleich zu Ustekinumab in der IXORA-S Studie, getrennt nach Effekten zugunsten und zuungunsten des zu bewertenden Arzneimittels Ixekizumab.....	220
Tabelle 4-93: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	221
Tabelle 4-94 (Anhang): Studiendesign und -methodik für die IXORA-S Studie .....	265

Tabelle 4-95 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für IXORA-S Studie ..... 281

**Abbildungsverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	79
Abbildung 4-2: Illustration des Designs der IXORA-S Studie .....	87
Abbildung 4-3: Erreichen eines PASI 75, 90 und 100 im Zeitverlauf .....	103
Abbildung 4-4: Zeitverlauf der Häufigkeit des Auftretens von Reaktionen an der Injektionsstelle jeglichen Grades in der IXORA-S Studie bis Woche 24.....	151
Abbildung 4-5: Patientenflussdiagramm der IXORA-S Studie (Legende siehe folgende Seite).....	278

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
AESI	Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse (Adverse Event of Special Interest)
AM-Nutzen V	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ANCOVA	Kovarianzanalyse (Analysis of Covariance)
BMI	Body Mass Index
BSA	Körperoberfläche (Body Surface Area)
CAE	Continued Access Extension
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
EMA	European Medicines Agency
EQ-5D	Lebensqualitäts-Fragebogen der EuroQol mit 5 Dimensionen
EU	Europäische Union
EU-CTR	EU Clinical Trials Register
FDA	Food and Drug Administration
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HADS	Hospital Anxiety and Depression Scale
HCV	Hepatitis C Virus
HLT	High Level Term
HR	Hazard Ratio
IBD	Chronisch entzündliche Darmerkrankung (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
IWRS	Interaktives Web-Response-System

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
IXE	Ixekizumab
IXORA-S	Name der RCT
KI	Konfidenzintervall
LS	Kleinste Abstandsquadratur (Least Squares )
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
MW	Mittelwert
n.e.	Nicht evaluierbar
NAPSI	Nail Psoriasis Severity Index
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NRI	Non-Responder Imputation
NRS	Numeric Rating Scale
OR	Odds Ratio
PASI	Psoriasis Area and Severity Index
PBI	Patient Benefit Index
PCS	Physical Component Summary (des SF-36)
PPASI	Palmoplantar Psoriasis Area Severity Index
Ps	Psoriasis
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
RR	Relatives Risiko
SAP	Statistical Analysis Plan
s.c.	Subkutan
SD	Standardabweichung

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
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
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TEAE	Unter der Behandlung auftretendes unerwünschtes Ereignis (Treatment-Emergent Adverse Event)
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
UE	Unerwünschtes Ereignis
UST	Ustekinumab
V	Visite
VAS	Visuelle Analogskala
VerfO	Verfahrensordnung
Wo	Woche
WHO	World Health Organization
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 4.3)
- 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.*

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 (siehe 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 (vorliegendes Modul 4B).**

#### Fragestellung

Ziel des vorliegenden Moduls 4B ist die Bewertung des Zusatznutzens von Ixekizumab (Intervention) zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie in Frage kommen, aber auf andere systemische Therapien nur unzureichend angesprochen haben, oder bei denen eine Kontraindikation oder Unverträglichkeit gegenüber solchen Therapien vorliegt, im Vergleich zu Ustekinumab (zweckmäßige Vergleichstherapie [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<sup>®</sup>, EMBASE<sup>®</sup> und EMBASE<sup>®</sup> Alert wurden über die Suchoberfläche von ProQuest<sup>®</sup> Dialog<sup>®</sup> 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 4B wird das Teilanwendungsgebiet B der erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Psoriasis betrachtet, die auf eine andere systemische Therapie einschließlich Ciclosporin, Methotrexat oder PUVA nur unzureichend angesprochen haben, oder bei denen eine Kontraindikation oder Unverträglichkeit gegenüber solchen Therapien vorliegt.

Somit beinhaltet das Teilanwendungsgebiet B sowohl Biologika-erfahrene als auch konventionell systemisch-erfahrene Patienten sowie systemisch-naive Patienten, die eine Kontraindikation oder Unverträglichkeit gegenüber den verfügbaren konventionellen Therapien aufweisen.

Die Zielpopulation der Indikation umfasst vollständig die Patienten des Teilanwendungsgebiet B.

#### ***Intervention***

Zu bewerten war 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 B:

Adalimumab oder Infliximab oder Ustekinumab, unter Berücksichtigung der Empfehlungen der Fachinformation bezüglich der Dosierung.

Für das Teilanwendungsgebiet B wurde vom pU folgende ZVT gewählt: Ustekinumab.

Ustekinumab war gemäß Fachinformation 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 RCT bei der Bewertung medikamentöser und nichtmedikamentöser Interventionen Ergebnisse mit der höchsten Ergebnissicherheit.

Das vorliegende Teilanwendungsgebiet B 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 geplanten 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 Nutzenbewertung herangezogenen IXORA-S 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 4B wird die IXORA-S Studie auf Basis der Angaben des Studienberichts für die a priori geplante Woche 24-Analyse, des statistischen Analyseplans (SAP) und des Studienprotokolls (CSP) beschrieben.

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

Binäre Wirksamkeitsvariablen wurden mittels logistischer Regression zu Woche 24 analysiert. Die logistischen Regressionmodelle hatten Terme für Behandlung, Gewicht ( $\leq 100,0$  kg vs.  $> 100,0$  kg) und geografische Region (Westeuropa, Osteuropa, Nordamerika). Interaktionen des Gewichts oder der geografischen Region mit Behandlung wurden in das Modell aufgenommen, falls diese auf dem 20%  $\alpha$ -Niveau signifikant waren. Konnte ein logistisches Regressionsmodell bestimmt werden, wurden daraus das relative Risiko (RR), die Odds Ratio (OR) sowie die Risikodifferenz (RD) geschätzt. Konfidenzintervalle (KI) zum 95% Niveau für diese Statistiken wurden mittels der Delta-Methode berechnet. Im Fall von Subgruppenanalysen wurde dieses Modell mit weiteren Faktoren für die jeweilige Subgruppe und deren Interaktion mit Behandlung erweitert. Als sekundäre Analyse zur logistischen Regression wurde der nicht-parametrische exakte Test nach Fisher gewählt. Damit soll die Robustheit der Modellierung überprüft werden. Patienten mit fehlenden Werte wurden als Nicht-Ansprecher imputiert (non-responder imputation; NRI).

Kontinuierliche Wirksamkeitsvariablen wurden mittels Kovarianzanalyse (ANCOVA) zu Woche 24 analysiert. Die ANCOVA Modelle waren mit Termen für Baseline, Behandlung, Gewicht ( $\leq 100,0$  kg vs.  $> 100,0$  kg) und geografische Region (Westeuropa vs. Osteuropa vs. Nordamerika). Interaktionen des Gewichts oder der geografischen Region mit Behandlung wurden in das Modell aufgenommen, falls diese auf dem 20%  $\alpha$ -Niveau signifikant waren. Aus den ANCOVA Modellen wurden dann Least-Squares Means (LS Mean), LS Mean Differenzen sowie Hedges' g mit zugehörigen 95% KI berechnet. Im Fall von Subgruppenanalysen wurde dieses Modell um weitere Faktoren für die jeweilige Subgruppe und deren Interaktion mit Behandlung erweitert. Als sekundäre Analyse zur ANCOVA wurde der nicht-parametrische Wilcoxon Rang-Summen Test gewählt. Patienten ohne Beobachtung, welche die Behandlung aufgrund eines unerwünschten Ereignisses (UE) abbrachen, wurden mit ihrer Baseline Beobachtung imputiert. Brachen die Patienten aus anderen Gründen 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).

Sicherheitsvariablen wurden mit Hilfe des exakten Tests nach Fisher ausgewertet. Asymptotische KI nach Wald wurden für das RR, die OR und die RD bestimmt. Subgruppenanalysen für Sicherheitsvariablen wurden mit logistischer Regression, wie für die Wirksamkeitsvariablen beschrieben, ausgewertet.

Folgende Endpunkte wurden für die Zusatznutzenableitung herangezogen:

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

<b>Studie</b> <b>Messinstrument/Outcome</b> <b>Endpunkt</b>	<b>Mortalität</b>	<b>Morbidität</b>	<b>Gesundheits- bezogene Lebens- qualität</b>	<b>Sicherheit</b>
<b>IXORA-S</b>	ja	ja	ja	ja
Gesamtmortalität	•			
<b>Psoriasis Area and Severity Index (PASI)</b>				
<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		•		
<b>Betroffene Körperoberfläche (BSA)</b>				
Veränderung des prozentualen Anteils der betroffenen Körperoberfläche (BSA) von Baseline bis Woche 24		•		
<b>Juckreiz NRS</b>				
<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 $\geq 4$ Punkte in Woche 24		•		
<b>Hautschmerzen VAS</b>				
Veränderung des VAS Scores für Hautschmerzen von Baseline bis Woche 24		•		
<b>Gesichts- und Hals-Beteiligung</b>				
Anteil der Patienten mit Erreichen einer Erscheinungsfreiheit von Gesicht und Hals in Woche 24		•		
<b>Beteiligung des Genitalbereichs</b>				
Anteil der Patienten mit Erreichen einer Erscheinungsfreiheit im Genitalbereich in Woche 24		•		
<b>Nail Psoriasis Severity Index (NAPSI)</b>				
Veränderung des NAPSI Scores für psoriatische Nagelbeteiligung von Baseline bis Woche 24		•		
Anteil der Patienten mit Erreichen eines NAPSI Score = 0 für psoriatische Nagelbeteiligung in Woche 24		•		

	Mortalität	Morbidität	Gesundheits- bezogene Lebens- qualität	Sicherheit
<b>Studie</b>				
<b>Messinstrument/Outcome</b>				
<b>Endpunkt</b>				
<b>EQ-5D</b>				
Veränderung des EQ-5D VAS Scores für den Gesundheitszustand von Baseline bis Woche 24		•		
<b>SF-36</b>				
<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			•	
<b>Dermatology Life Quality Index (DLQI)</b>				
<i>Veränderung des DLQI Scores für krankheitsspezifische gesundheitsbezogene Lebensqualität von Baseline bis Woche 24</i>			•	
Anteil der Patienten mit nicht oder kaum beeinträchtigter krankheitsspezifischer gesundheitsbezogener Lebensqualität (DLQI 0 oder 1) in Woche 24			•	
<b>Unerwünschte Ereignisse ([S]UE)</b>				
Anteil der Patienten mit unerwünschten Ereignissen bis Woche 24 getrennt nach UE, SUE sowie Abbruch der Behandlung wegen UE				•
<b>Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (AESI)</b>				
Anteil der Patienten mit AESI (Inzidenz $\geq 4$ 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; NRS: Numeric Rating Scale; PASI: Psoriasis Area and Severity 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 für die Zusatznutzenableitung herangezogen.</p>				

**Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen**

Die vorliegende Nutzenbewertung für Patienten des Teilanwendungsgebiets B basiert auf den Daten einer a priori geplanten Woche 24-Analyse der Phase 3b IXORA-S Studie.

Beim Design der IXORA-S Studie wurden die Anforderungen des G-BA für die Frühe Nutzenbewertung berücksichtigt, insbesondere die Auswahl der ZVT (Anwendung gemäß Fachinformation) sowie der geeigneten und anerkannten patientenrelevanten Endpunkte.

Ein finaler Studienbericht liegt zum Zeitpunkt der Dossiererstellung nicht vor, da noch weitere Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten über die Woche 24 Analyse hinaus erhoben werden.

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

Die noch laufende Studie wird an 48 Zentren in 13 Ländern durchgeführt (Belgien, Deutschland, Frankreich, Italien, Kanada, Niederlande, Österreich, Polen, Schweden, Schweiz, Spanien, Ungarn, Vereinigtes Königreich).

Als methodisch hochwertige RCT gehört die IXORA-S Studie zur Evidenzstufe Ib. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene der IXORA-S Studie wurde als niedrig eingestuft, ebenso das Verzerrungspotenzial auf der Ebene jedes berichteten patientenrelevanten Endpunktes. Auch eine Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist gegeben.

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

***IXORA-S Studie***

Gemäß Einschlusskriterien umfasste die Studienpopulation erwachsene Patienten ( $\geq 18$  Jahre) mit einer seit mindestens sechs Monaten vor Baseline bestehenden mittelschweren bis schweren chronischen Psoriasis. Die Patienten mussten ein Therapieversagen, eine Unverträglichkeit oder eine Kontraindikation gegenüber mindestens einer systemischen Therapie einschließlich Methotrexat, Ciclosporin oder einer Phototherapie aufweisen.

Die Patienten wurden im Verhältnis 1:1 den beiden Behandlungsarmen randomisiert zugeordnet, stratifiziert nach Körpergewicht ( $\leq 100,0$  kg,  $> 100,0$  kg) und Zentrum (136 Patienten im IXE-Arm und 166 Patienten im UST-Arm).

Das Behandlungsregime für Ixekizumab und Ustekinumab war für die beiden Behandlungsarme gemäß Fachinformation wie folgt im CSP festgelegt:

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, 20, 24, 28, 32, 36, 40, 44 und 48.

Zur Aufrechterhaltung der Verblindung der Studienmedikation wurden den Patienten im IXE-Arm jeweils Ustekinumab-Placebo verabreicht (Woche 0, 4, 16, 28 und 40).

Im UST-Arm wurde Ustekinumab entsprechend den Vorgaben der Fachinformation subkutan injiziert und entsprechend des Körpergewichts dosiert (45 mg für Patienten  $\leq 100,0$  kg bzw. 90 mg für Patienten  $> 100,0$  kg). Die Gabe von Ustekinumab erfolgte in Woche 0 und Woche 4, und im Anschluß in einem Abstand von 12 Wochen in Woche 16, 28 und 40.

Zur Aufrechterhaltung der Verblindung der Studienmedikation wurden den Patienten im UST-Arm zu den Verabreichungszeitpunkten von Ixekizumab jeweils ein Ixekizumab-Placebo verabreicht (Woche 0 [2 Injektionen]; Woche 2, 4, 6, 8, 10, 12, 16, 20, 24, 28, 32, 36, 40, 44, 48 [je eine Injektion]).

### ***IXORA-S Studienpopulation***

Das mittlere (SD) Alter der Patienten war 42,7 (12,67) Jahre im IXE-Arm und 44,0 (13,25) Jahre im UST-Arm. Mit ca. zwei Drittel männlicher Patienten waren mehr Männer als Frauen vertreten. Der Anteil kaukasischer Patienten betrug über 90%. Darüber hinaus stammten 21,9% der Patienten aus Deutschland (19,1% der Patienten im IXE- und 24,1% der Patienten im UST-Arm).

Die mittlere (SD) Dauer der Psoriasis-Erkrankung seit erster Diagnose betrug 17,2 (10,99) Jahre im IXE-Arm und 17,8 (12,02) Jahre im UST-Arm. Im IXE-Arm hatten die Patienten einen mittleren (SD) PASI Score von 19,9 (8,15) und im UST-Arm von 19,8 (9,02).

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

### **Ergebnisse und Zusatznutzenableitung**

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

## Mortalität

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*

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 in beiden Behandlungsarmen vergleichbar (IXE-Arm: 19,94 [8,15]; UST-Arm: 19,82 [9,02]).

Von Baseline bis Woche 12 nahm unter Ixekizumab der mittlere PASI Score statistisch signifikant stärker ab als unter Ustekinumab (Differenz  $\Delta = -1,79$ ; 95% KI [-2,81; -0,77];  $p < 0,001$ ).

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 größer als im UST-Arm (91,18% vs. 81,93%, RR = 1,12; 95% KI [1,02; 1,22];  $p = 0,015$ ).

Deutlich größere Unterschiede zugunsten von Ixekizumab ergaben sich für den PASI 90 (Ixekizumab vs. Ustekinumab: 83,09% vs. 59,04%; RR = 1,42; 95% KI [1,21; 1,63];  $p < 0,001$ ) und PASI 100 (49,26% vs. 23,49%, RR = 2,20; 95% KI [1,46; 2,95];  $p = 0,001$ ).

### *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** beansprucht, da es sich hierbei um ein gegenüber der ZVT bisher nicht erreichte Reduktion bis hin zur Freiheit von psoriatischen Läsionen handelt (PASI 100, entsprechend Remission gemäß G-BA).

***Endpunkt ermittelt anhand der betroffenen Körperoberfläche (BSA)***

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

Zu Baseline war der mittlere (SD) Anteil der betroffenen Körperoberfläche im IXE- und UST-Arm vergleichbar (26,69% [16,47%] vs. 27,52% [16,68%]).

Von Baseline bis Woche 24 nahm der mittlere prozentuale Anteil der betroffenen Körperoberfläche unter Ixekizumab statistisch signifikant stärker ab als unter Ustekinumab (-24,45% [0,71%] vs. -21,58% [0,65%]; Differenz  $\Delta = -2,87\%$ ; 95% KI [-4,53%; -1,22%];  $p < 0,001$ ). Die Spanne des Hedges' g 95% KI überdeckt teilweise den Bereich zwischen -0,2 bis 0,2.

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

Für die Veränderung des prozentualen Anteils der betroffenen Körperoberfläche (BSA) von Baseline bis Woche 24 ist **kein Zusatznutzen oder Schaden** gegenüber der ZVT ableitbar.

***Endpunkte ermittelt anhand der Juckreiz NRS***

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

Der mittlere (SD) NRS Score für Juckreiz zu Baseline war in beiden Behandlungsarmen vergleichbar (IXE-Arm: 6,35 [2,72]); UST-Arm: 6,24 [2,64]).

In der ITT Population war von Baseline bis Woche 24 in beiden Behandlungsarmen eine Reduktion des Juckreizes zu beobachten: Diese war unter Ixekizumab numerisch größer als unter Ustekinumab (Differenz  $\Delta = -0,29$ , 95% KI [-0,74; 0,17];  $p = 0,214$ ).

Für Patienten mit einem Juckreiz NRS Score  $\geq 4$  zu Baseline (Itch NRS Population) zeigte sich in Woche 24 im IXE-Arm ein statistisch signifikant größerer Anteil mit einer Reduktion des Juckreizes um  $\geq 4$  Punkte als im UST-Arm (85,45% vs. 72,06%; RR = 1,18; 95% KI [1,03; 1,34];  $p = 0,018$ ).

Unter Ixekizumab ergab sich somit ein statistisch signifikanter Vorteil für eine Verringerung des Juckreizes im Vergleich zu Ustekinumab.

***Fazit für die Reduktion des NRS Scores für Juckreiz um  $\geq 4$  Punkte in Woche 24***

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

***Endpunkt ermittelt anhand der Hautschmerzen VAS***

Die Hautschmerzen VAS (Skin Pain VAS) ist ein Instrument zur Messung des wahrgenommen Schmerzes.

Der mittlere (SD) VAS Score für Hautschmerzen zu Baseline war in beiden Behandlungsarmen vergleichbar (IXE-Arm: 42,90 [33,27] vs. UST-Arm: 39,43 [30,77]).

Von Baseline bis Woche 24 nahm der mittlere VAS Score für Hautschmerzen in beiden Behandlungsarmen um ein vergleichbares Maß ab (Differenz  $\Delta = -1,65$ ; 95% KI [-5,04; 1,74];  $p = 0,340$ ).

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

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

***Endpunkt zur Gesichts- und Halsbeteiligung***

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.

Bei Patienten mit bestehender Psoriasis im Gesicht und/oder am Hals zu Baseline (Face/Neck Ps Population) erreichte unter Ixekizumab ein numerisch größerer Anteil eine Erscheinungsfreiheit von Gesicht und/oder Hals als unter Ustekinumab (85,48% vs. 78,16%; RR = 1,09; 95% KI [0,93; 1,24]), wobei der Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen nicht statistisch signifikant war ( $p = 0,272$ ).

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

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

***Endpunkt zur Beteiligung des Genitalbereichs***

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, die Patienten mit bestehender Psoriasis im Genitalbereich zu Baseline umfasst, unter Ixekizumab ein numerisch größerer Anteil der Patienten eine Erscheinungsfreiheit im Genitalbereich als unter Ustekinumab (90,24% vs. 83,08%; RR = 1,08; 95% KI [0,93; 1,24]), wobei der Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen statistisch nicht signifikant war ( $p = 0,288$ ).

***Fazit für das Erreichen einer Erscheinungsfreiheit des Genitalbereichs in Woche 24***

Für das Erreichen einer Erscheinungsfreiheit des Genitalbereichs ist **kein Zusatznutzen oder Schaden** gegenüber der ZVT ableitbar.

***Endpunkte zur psoriatischen Nagelbeteiligung ermittelt anhand des NAPSI***

Der NAPSI ist ein validiertes, numerisches, reproduzierbares und objektives Instrument zur Bewertung des Schweregrads einer Nagel-Psoriasis.

In der Population mit Nagelbefall zu Baseline war der mittlere (SD) NAPSI Score im IXE- und UST-Arm zu Baseline vergleichbar (28,29 [19,92] vs. 24,81 [20,03]).

Von Baseline bis Woche 24 nahm der mittlere NAPSI Score unter Ixekizumab statistisch signifikant stärker ab als unter Ustekinumab (Differenz  $\Delta = -6,70$ ; 95% KI [-9,56; -3,84];  $p < 0,001$ ). Die Spanne des Hedges' g 95% KI überdeckt den Bereich zwischen -0,2 bis 0,2 nicht, somit liegt ein relevanter Unterschied zugunsten von Ixekizumab vor.

Zudem war in Woche 24 der Anteil der Patienten mit Erreichen eines NAPSI Score = 0 unter Ixekizumab ca. doppelt so hoch wie unter Ustekinumab (48,81% vs. 22,86%; RR = 2,28; 95% KI [1,27; 3,29]), wobei der Unterschied statistisch signifikant war ( $p = 0,012$ ). Somit ergab sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Ixekizumab gegenüber Ustekinumab hinsichtlich des Erreichens einer Erscheinungsfreiheit der Nägel in Woche 24.

***Fazit für die Endpunkte zur psoriatischen Nagelbeteiligung (NAPSI)***

Für die Reduktion der psoriatischen Nagelbeteiligung bis hin zum Erreichen einer Erscheinungsfreiheit wird ein **Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen** beansprucht, da es sich hierbei um eine gegenüber der ZVT bislang nicht erreichte, deutliche Abschwächung dieses für die Psoriasis häufigen Symptoms handelt. Die psoriatische Nagelbeteiligung stellt oftmals eine besondere Belastung für den Patienten dar, zumal sie zur Stigmatisierung des Betroffenen führen kann; sie ist generell schwer behandelbar.

***Endpunkt zum Gesundheitszustand ermittelt anhand der EQ-5D-VAS***

Der EQ-5D ist ein etablierter, validierter, indikationsübergreifender Patientenfragebogen, der zur Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Patienten eingesetzt wird.

Zu Baseline war die mittlere (SD) EQ-5D VAS im IXE- und UST-Arm vergleichbar (66,27 [22,17] bzw. 67,44 [22,43]).

Von Baseline bis Woche 24 zeigte sich eine statistisch signifikant höhere Zunahme des mittleren EQ-5D VAS Scores im IXE-Arm gegenüber dem UST-Arm (Differenz  $\Delta = 4,15$ ; 95% KI [0,02; 8,27];  $p = 0,049$ ). Die Spanne des Hedges' g 95% KI überdeckt teilweise den Bereich zwischen -0,2 bis 0,2.

***Fazit für den Endpunkt zum Gesundheitszustand (EQ-5D)***

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

### **Gesundheitsbezogene Lebensqualität**

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde mit einem generischen Fragebogen (SF-36) und einem krankheitsspezifischen Fragebogen (DLQI) erhoben. Das Fazit zur Zusatznutzenableitung wird gemeinsam über beide Messungen gezogen.

#### ***Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität ermittelt anhand des SF-36***

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.

Zu Baseline betrug der mittlere (SD) PCS Score 47,27 (9,47) im IXE-Arm und 48,41 (9,81) im UST-Arm und war damit zwischen den Behandlungsarmen vergleichbar. Auch der mittlere (SD) MCS Score war zwischen dem IXE-Arm und UST-Arm ähnlich (47,13 [11,50] vs. 46,50 [11,89]).

In Woche 24 erreichte ein statistisch signifikant größerer Anteil der Patienten im IXE-Arm eine Verbesserung im PCS ( $\geq 2,5$ ) als im UST-Arm (58,09% vs. 43,98%, RR = 1,41; 95% KI [1,06; 1,75];  $p = 0,021$ ).

#### ***Endpunkte zur krankheitsspezifischen gesundheitsbezogenen Lebensqualität ermittelt anhand des DLQI***

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 UST-Arm vergleichbar (11,13 [7,18] vs. 12,01 [7,28]); der Anteil der Patienten mit nicht oder kaum beeinträchtigter krankheitsspezifische gesundheitsbezogene Lebensqualität (DLQI 0 oder 1) war sehr gering und betrug 5,88% im IXE- und 5,42% im UST-Arm.

Von Baseline bis Woche 24 wurden über alle sechs Domänen, wie auch für den DLQI Total Score, Behandlungsarm-Unterschiede in der mittleren Veränderung gegenüber Baseline zugunsten von Ixekizumab im Vergleich zu Ustekinumab beobachtet. Der Unterschied zwischen den beiden Armen war für die Domäne Behandlung statistisch signifikant (Differenz  $\Delta = -0,16$ ; 95% KI [-0,27; -0,06];  $p = 0,003$ ).

In Woche 24 zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Ixekizumab für nicht oder kaum beeinträchtigte krankheitsspezifische gesundheitsbezogene Lebensqualität (DLQI 0 oder 1) im Vergleich zu Ustekinumab (66,18% vs. 53,01%; RR = 1,26; 95% KI [1,02; 1,50];  $p = 0,030$ ).

*Fazit für die Endpunkte zur generischen und krankheitsspezifischen Lebensqualität*

Basierend auf der **Verbesserung der generischen gesundheitsbezogenen Lebensqualität** (SF-36 PCS  $\geq 2,5$ ) und der **nicht oder kaum beeinträchtigten gesundheitsbezogenen krankheitsspezifischen Lebensqualität** (DLQI 0 oder 1) wird in der Gesamtschau ein **Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen** hinsichtlich der Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gegenüber der ZVT beansprucht.

**Sicherheit**

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

*Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen*

Bis zum Auswertungszeitpunkt in Woche 24 waren die Anteile der Patienten mit jeglichen UE und SUE im IXE-Arm numerisch kleiner als im UST-Arm, ohne dass die Behandlungsarm-Unterschiede statistische Signifikanz erreichten (UE: 69,60% vs. 75,30%; RR = 0,92; 95% KI [0,80; 1,07]; p = 0,299; SUE: 2,20% vs. 3,00%, RR = 0,74; 95% KI [0,18; 3,03]; p = 0,735).

Bis Woche 24 brachen 2 (1,50%) Patienten im IXE- und 1 (0,60%) Patient im UST-Arm die Behandlung wegen UE ab (RR = 2,46; 95% KI [0,23; 26,83]; p = 0,589). Auch diese numerischen Unterschiede erreichten keine statistische Signifikanz.

*Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse (AESI)*

Von den prädefinierten unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse (AESI) jeglichen Grades wurden folgende Ereignisse mit einer Inzidenz  $\geq 4$  Patienten in jeglichem Behandlungsarm berichtet (IXE- vs. UST-Arm; mit absteigender Inzidenzrate im IXE-Arm): Infektionen (42,22% vs. 52,41%; p = 0,083), Reaktionen an der Injektionsstelle (14,81% vs. 0,6%; p < 0,001) und hepatische Ereignisse (3,70% vs. 1,20%; p = 0,249).

Bis auf Reaktionen an der Injektionsstelle trat bei keinem der sonstigen prädefinierten AESI jeglichen Grads ein statistisch signifikanter Behandlungsarm-Unterschied auf (Reaktionen an der Injektionsstelle: Ixekizumab vs. Ustekinumab: RR = 24,59; 95% KI [3,34; 180,90]; p < 0,001).

Im IXE-Arm handelte es sich bei den Reaktionen an der Injektionsstelle vorwiegend um milde Reaktionen in Form von Rötungen oder leichten lokalen Schwellungen. Bei keinem Patienten im IXE-Arm und bei einem Patienten im UST-Arm (0,60%) traten schwere Reaktionen an der Injektionsstelle auf. Nach den ersten acht Wochen der Behandlung mit Ixekizumab nahm die Häufigkeit des Auftretens der Reaktionen an der Injektionsstelle jeglichen Grades ab und trat nur noch vereinzelt auf. Nur ein Patient im IXE-Arm brach die IXORA-S Studie in Woche 4 wegen Reaktionen an der Injektionsstelle ab. Dabei handelte es sich um eine Überempfindlichkeitsreaktion an der Injektionsstelle, die als moderat klassifiziert wurde.

Allergische Reaktionen/Überempfindlichkeitsreaktionen, cerebrovaskuläre Ereignisse, Depressionen, interstitielle Lungenerkrankungen und Cytopenien traten jeweils bei < 4 Patienten in jeglichem Behandlungsarm auf und wurden für die Frühe Nutzenbewertung nicht weiter berücksichtigt.

Bis zum Auswertungszeitpunkt in Woche 24 traten die folgenden AESI bei keinem der Patienten in beiden Behandlungsarmen auf: maligne Tumorerkrankungen, Pneumozystis-Pneumonie, Morbus Crohn und Colitis ulcerosa.

#### *Fazit für die Endpunkte zur Sicherheit*

In Bezug auf Reaktionen an der Injektionsstelle jeglichen Grades, die als nicht schwerwiegende (nicht schwere) Nebenwirkungen eingestuft wurden, zeigte sich formal ein Hinweis auf einen Schaden gegenüber Ustekinumab. 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.

In der Gesamtschau ergibt sich über die Endpunkte zur **Sicherheit** gegenüber Ustekinumab ein **Hinweis auf einen geringen Schaden**.

#### **Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen**

Unter Ixekizumab erreichte ein gegenüber Ustekinumab statistisch signifikant größerer Anteil der Patienten eine klinisch relevante Verminderung der Psoriasis-Anzeichen, des Juckreizes und der psoriatischen Nagelbeteiligung sowie eine Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Die überlegene Wirksamkeit von Ixekizumab gegenüber Ustekinumab wurde über alle Subgruppen beobachtet, d.h. unabhängig von Alter, Geschlecht, Gewicht, Krankheitsschwere/Baseline PASI, DLQI/Baseline, Vorbehandlung und Ansprechen oder Verlust des Ansprechens auf vorherige Therapien.

Hinsichtlich der untersuchten Sicherheitsvariablen zeigten sich, mit Ausnahme der Reaktionen an der Injektionsstelle, keine statistisch signifikanten Unterschiede. Reaktionen an der Injektionsstelle wurden für einen statistisch signifikant größeren Anteil der Patienten im IXE-Arm als im UST-Arm berichtet, wobei es sich überwiegend um milde Reaktionen handelte; schwere Reaktionen an der Injektionsstelle wurden im IXE-Arm nicht beobachtet. 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.

In Abwägung zwischen der Schwere der Grunderkrankung und der überlegenen Wirksamkeit von Ixekizumab gegenüber Ustekinumab einerseits und der überwiegend milden Reaktionen an der Injektionsstelle unter Ixekizumab andererseits ist nach Auffassung des pU eine Herabstufung des Ausmaßes des Zusatznutzens nicht gerechtfertigt.

In der **Gesamtschau** des auf Endpunktebene abgeleiteten Zusatznutzens ergibt sich ein **Hinweis für einen erheblichen Zusatznutzen** für Ixekizumab gegenüber Ustekinumab für

Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie geeignet sind, aber auf andere systemische Therapien nur unzureichend angesprochen haben, oder bei denen eine Kontraindikation oder Unverträglichkeit gegenüber solchen Therapien vorliegt.

### **Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext**

Die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist angesichts des hohen Anteils von kaukasischen Patienten (93,40%) in der IXORA-S Studie, mit 21,90% aller Studienpatienten aus Deutschland und der Vergleichbarkeit der Studienpopulation hinsichtlich der Krankheitscharakteristika mit der Zielpopulation gegeben.

### **Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht**

Der Zusatznutzen gegenüber Ustekinumab besteht für alle Patienten des Teilanwendungsgebiets B (erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die auf andere systemische Therapien einschließlich Ciclosporin, Methotrexat oder PUVA nur unzureichend angesprochen haben, oder bei denen eine Kontraindikation oder Unverträglichkeit gegenüber solchen Therapien vorliegt).

Es wurden keine systematischen Subgruppeneffekte festgestellt.

## 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 (siehe 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 (vorliegendes Modul 4B).**

Ziel des vorliegenden Moduls 4B ist die Bewertung des Zusatznutzens von Ixekizumab (Intervention) zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie in Frage kommen, aber auf andere systemische Therapien nur unzureichend angesprochen haben, oder bei denen eine Kontraindikation oder Unverträglichkeit gegenüber solchen Therapien vorliegt (**Teilanwendungsgebiet B**), im Vergleich zu Ustekinumab (ZVT).

Ein Beratungsgespräch gemäß § 8 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) zwischen dem 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. Der G-BA legte für das Teilanwendungsgebiet B Adalimumab oder Infliximab oder Ustekinumab als ZVT fest [2]. Die Festlegung der ZVT für Teilanwendungsgebiet B wurde im Änderungsschreiben des G-BA vom 17. Mai 2016 bestätigt [3]. Eine detaillierte Beschreibung zur Bestimmung der ZVT findet sich in Modul 3B (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 IXORA-S Studie durchgeführt.

Die Studienpopulation beinhaltet sowohl Biologika-erfahrene als auch konventionell systemisch erfahrene Patienten sowie systemisch-naive Patienten, die eine Kontraindikation oder Unverträglichkeit gegenüber den verfügbaren konventionellen Therapien aufweisen.

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	Vortherapie	Biologika-erfahrene als auch konventionell systemisch erfahrene Patienten sowie systemisch-naive Patienten, die eine Kontraindikation oder Unverträglichkeit gegenüber den verfügbaren konventionellen Therapien aufweisen.
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 auf andere systemische Therapien einschließlich Ciclosporin, Methotrexat oder PUVA nur unzureichend angesprochen haben, oder bei denen eine Kontraindikation oder Unverträglichkeit gegenüber solchen Therapien vorliegt:  Adalimumab oder Infliximab oder Ustekinumab, unter Berücksichtigung der Empfehlungen der Fachinformation bezüglich der Dosierung. Es soll ein dosisfairer Vergleich unter Ausreizung der zulassungskonformen Dosierung (sofern verträglich) vorgenommen werden.
E5/A5	Zielgrößen/Endpunkte	Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt zu den Zielgrößen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität oder zur Sicherheit.
E6/A6	Studientyp (Design)	Randomisierte, kontrollierte klinische Studien.
E7/A7	Studiendauer	Keine Einschränkung <sup>a</sup> .
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><sup>a</sup> 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 4B wird das Teilanwendungsgebiet der erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis betrachtet, die auf eine andere systemische Therapie einschließlich Ciclosporin, Methotrexat oder PUVA nur unzureichend angesprochen haben, oder bei denen eine Kontraindikation oder Unverträglichkeit gegenüber solchen Therapien vorliegt.

Dieses Teilanwendungsgebiet beinhaltet sowohl Biologika-erfahrene als auch konventionell systemisch erfahrene Patienten sowie systemisch-naive Patienten, die eine Kontraindikation oder Unverträglichkeit gegenüber den verfügbaren konventionellen Therapien aufweisen.

**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 4-94.

**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 B [2, 3]:

Adalimumab oder Infliximab oder Ustekinumab, unter Berücksichtigung der Empfehlungen der Fachinformation bezüglich der Dosierung. Es soll ein dosisfairer Vergleich unter Ausreizung der zulassungskonformen Dosierung (sofern verträglich) vorgenommen werden.

Für das Teilanwendungsgebiet B wurde vom pU folgende ZVT gewählt:

Ustekinumab.

Für die Nutzenbewertung wurden nur solche Studien als geeignet betrachtet, in denen Ustekinumab gemäß der Angaben der Fachinformation verabreicht wurde [4].

Für weitere Details zur Anwendung der ZVT, siehe Tabelle 4-94.

**Zielgrößen/Endpunkte**

Gemäß §3 Absatz 1 des 5. Kapitels der Verfo des GBA (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 [5].

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 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 [6].

Das vorliegende Teilanwendungsgebiet B 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 Studienauswahl 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<sup>®</sup>
- EMBASE<sup>®</sup> und EMBASE<sup>®</sup> 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<sup>®</sup>, EMBASE<sup>®</sup> und EMBASE<sup>®</sup> Alert auf zwei Blöcken (Intervention und Studientyp). Für die Datenbank CENTRAL wurde die Suche nur basierend auf der Intervention durchgeführt.

Die Datenbanken MEDLINE<sup>®</sup>, EMBASE<sup>®</sup> und EMBASE<sup>®</sup> Alert wurden über die Suchoberfläche von ProQuest<sup>®</sup> Dialog<sup>®</sup> 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 Anhang 4-A detailliert aufgelistet. Die bibliografische Literaturrecherche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel wurde am 28.-29. April 2016 (MEDLINE<sup>®</sup>, EMBASE<sup>®</sup>, EMBASE<sup>®</sup> Alert) durchgeführt. Am 07. Dezember 2016 wurde die Suche in MEDLINE<sup>®</sup>, EMBASE<sup>®</sup> und EMBASE<sup>®</sup> 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 Anhang 4-A.

#### 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](http://www.clinicaltrials.gov)), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, [www.clinicaltrialsregister.eu](http://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, wird 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) richtet 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)<sup>1</sup>. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-<sup>2</sup> bzw. STROBE-Statements<sup>3</sup> 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 4B wird die in Abschnitt 4.3.1.1.4 für die Nutzenbewertung als relevant identifizierte IXORA-S Studie im Teilanwendungsgebiet B auf Basis der Angaben des SAP, des CSP und CSR sowie weiterführender Analysen beschrieben [7-9]. 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 IXORA-S 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).

---

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

<sup>2</sup> 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.

<sup>3</sup> 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.

#### 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 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 IXORA-S 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 ZVT der IXORA-S Studie dargestellt.

Für Details des Designs der IXORA-S Studie, siehe Abschnitt 4.3.1.2.1.

Zur Charakterisierung der untersuchten Patientenpopulation wurden 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
- Baseline DLQI Kategorie
- Vorbehandlung mit systemischer Therapie
- Anzahl Psoriasis Vorbehandlungen

### **Interventionen**

Als ZVT wurde mit Ustekinumab ein Arzneimittel aus der Liste des G-BA mit möglichen ZVT für das Teilanwendungsgebiet B ausgewählt. Die Konformität des Einsatzes von Ustekinumab mit den Anforderungen der Fachinformation wird in Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben.

### **Patientenrelevante Endpunkte**

Zum Zeitpunkt der Dossiererstellung stehen die Daten der im CSP präspezifizierten Woche-24-Auswertung der auf insgesamt 52 Behandlungswochen ausgelegten IXORA-S Studie zur Verfügung.

Folgende patientenrelevante Endpunkte zu den Zielgrößen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie zur Sicherheit werden im vorliegenden Modul 4B berichtet (Endpunkte in kursiver Schrift dienen allein der Unterstützung der Endpunkte zur Nutzenableitung [normal gedruckt]):

### **Mortalität**

- Gesamtmortalität

### **Morbidität**

- Endpunkte ermittelt anhand des PASI:
  - *Veränderung des PASI Scores von Baseline bis Woche 24 (modified Baseline Observation Carried Forward imputation [mBOCF])*
  - Anteil der Patienten mit einer PASI-Reduktion in Woche 24 getrennt nach PASI 75, PASI 90 und PASI 100 (NRI)
  - *Geschwindigkeit des Ansprechens ermittelt anhand PASI-Reduktion getrennt nach PASI 75, PASI 90 und PASI 100 (NRI)*
- 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  $\geq 4$  Punkte in Woche 24 (NRI)
- Veränderung des VAS Scores für Hautschmerzen von Baseline bis Woche 24 (mBOCF)
- 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)
- Endpunkte ermittelt anhand des Nail Psoriasis Severity Index (NAPSI):
  - Veränderung des NAPSI Scores für psoriatische Nagelbeteiligung von Baseline bis Woche 24 (mBOCF)
  - Anteil der Patienten mit Erreichen eines NAPSI Score = 0 für psoriatische Nagelbeteiligung in Woche 24 (NRI)

- Veränderung des EQ-5D VAS Scores für den Gesundheitszustand 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 [MID], siehe folgende Abschnitte)
- 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 nicht oder kaum beeinträchtigter krankheitsspezifischer gesundheitsbezogener Lebensqualität (DLQI 0 oder 1) in Woche 24 (NRI)

### ***Sicherheit***

- Anteil der Patienten mit UE bis Woche 24 getrennt nach UE, SUE sowie Abbruch der Behandlung wegen UE
- Anteil der Patienten mit AESI (Inzidenz  $\geq 4$  Patienten in jeglichem Behandlungsarm) bis Woche 24

### **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“ [6]. Patientenrelevante Zielgrößen sind insbesondere die gesundheitsbezogene Lebensqualität, die Morbidität sowie die Mortalität [6]. 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 medikamentöser Interventionen akzeptiert [6].

In der IXORA-S 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 Beendigung der Studienmedikation auftrat (Nachbeobachtungsperiode: Für mindestens 12 Wochen nach der letzten Visite der Behandlungsperiode oder der Visite bei vorzeitiger Beendigung der Studie) [8].

### ***Morbidität***

#### *Psoriasis Area and Severity Index (PASI)*

Endpunkte zum PASI werden vom G-BA als patientenrelevant anerkannt [2, 10].

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. Der PASI 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 [11].

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 [7].

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%). Die Punktwerte werden separat für die Körperregionen erhoben [8].

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 [12, 13].

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 Länderabhängig 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 [14]. 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 [11, 15, 16].

In der aktuellen deutschen S3-Leitlinie aus dem Jahr 2011 sind die Therapieziele genannt, welche der Überprüfung des Behandlungserfolges dienen. Von zentraler Bedeutung für den Therapieerfolg 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 [...]“ [14]. 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 den derzeit laut Leitlinie gültigen Standard für eine erfolgreiche Behandlung dar (für weitere Ausführungen zur Entwicklung von Behandlungszielen, siehe Modul 3B).

#### *Betroffene Körperoberfläche (BSA)*

Endpunkte zur BSA werden vom G-BA als patientenrelevant anerkannt [2, 10].

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 Schweregrads der Psoriasis durch den behandelnden Hautarzt [17].

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 [18], wobei die (Teil-)Flächen mehrerer betroffener Areale addiert werden. Eine Abnahme des BSA entspricht einer Verbesserung hinsichtlich der durch die Psoriasis betroffenen Körperoberfläche.

#### *Juckreiz Numeric Rating Scale (NRS)*

Endpunkte zur dermalen Symptomatik, zu der auch der Juckreiz zu rechnen ist, werden vom G-BA als patientenrelevant anerkannt [2, 19].

Die Juckreiz NRS ist ein validiertes, zuverlässiges und sensibles Messinstrument zur Selbstbeurteilung des Juckreizes durch den Patienten [20]. 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 ( $\geq 4$  Punkte; MID) auf der Juckreiz NRS wird in der Literatur als klinisch relevante Verringerung des Juckreizes beschrieben [20].

Die Validierung der Juckreiz NRS erfolgte in enger Abstimmung mit den regulatorischen Behörden nach strengen Kriterien [21]: 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 moderater bis schwerer Plaque-Psoriasis zu unterstützen. Die Behörden bestätigten daher die Verlässlichkeit, Validität und Sensitivität („responsiveness“) der Juckreiz NRS [21]. 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 [22, 23]. Mehr als zwei Drittel der Patienten leiden unter dem Jucken [24]. Dabei kann sich der Juckreiz negativ auf Schlaf, Stimmung, Konzentrationsfähigkeit, Libido und Appetit auswirken [25, 26]. 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 von einem häufigen Auftreten des Juckreizes im Vergleich zu Patienten mit leichter Psoriasis (79,1% vs. 43,1%) [22]. Leiden Patienten unter starkem Juckreiz, so wurde der Linderung des Juckreizes eine ebenso hohe Bedeutung beigemessen wie der Reduktion der Plaques [27].

#### *Hautschmerzen Visual Analogue Scale (VAS)*

Endpunkte zur dermalen Symptomatik, wozu auch die Hautschmerzen zu rechnen sind, werden vom G-BA als patientenrelevant anerkannt [2, 19].

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 [20]. 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 mm (keine Hautschmerzen) bis 100 mm (stärkste vorstellbare Hautschmerzen) mittels Platzierung einer einzelnen Markierung angegeben wird [7].

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 [23, 28].

#### *Gesichts- und Hals-Beteiligung sowie Beteiligung des Genitalbereichs*

Endpunkte zu den von Psoriasis betroffenen Körperregionen werden vom G-BA als patientenrelevant anerkannt [2, 19].

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 beinhaltet bei Frauen die großen (äußeren) Schamlippen (behaart), die kleineren (inneren) Schamlippen sowie den Damm und bei Männern die Glans Penis, den Penischaft sowie den Hodensack [7].

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 [29]. Diesem Umstand wird auch in der deutschen Leitlinie sowie einem europäischen Konsensus-Dokument Rechnung getragen [14, 17]. 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 [30]. Diese Körperregionen gelten zudem in der Therapie der Psoriasis als schwerer behandelbar [31].

#### *Nail Psoriasis Severity Index (NAPSI)*

Endpunkte zu Begleitsymptomen, zu denen auch die psoriatische Nagelbeteiligung zu rechnen ist, werden vom G-BA als patientenrelevant anerkannt [2, 19].

Der Nail Psoriasis Severity Index (NAPSI) ist ein etablierter verlässlicher und objektiver klinischer Score zur qualifizierenden und quantifizierbaren Bewertung der Nagel-Psoriasis durch den Prüfarzt. Mit Hilfe des NAPSI werden sowohl der Nagelbefall in seiner gesamten Ausdehnung als auch die spezifische Lokalisation an den einzelnen Fingernägeln erfasst [32]. Die Verwendung des NAPSI wird bei schwerwiegenden funktionellen oder kosmetischen Störungen der Nägel durch das NICE empfohlen [33].

Nagelmatrix und Nagelbett werden mittels imaginärer längs- und querverlaufender Linien in je vier Quadranten unterteilt. Die vorhandenen Läsionen von Nagelmatrix bzw. Nagelbett werden getrennt bewertet, wobei die Quantifizierung anhand eines Punktesystems erfolgt. Falls keine Läsionen im betreffenden Quadranten vorliegen, beträgt der Einzelscore 0 Punkte (nicht vorhanden), bzw. 1 Punkt im Fall einer Läsion. Jeder Nagel kann somit maximal acht Punkte zur Gesamtpunktzahl beitragen (0–4 Punkte für die Beurteilung der Nagelmatrix sowie 0–4 Punkte für die Beurteilung des Nagelbetts). Der Wertebereich des NAPSI für die Bewertung der Fingernägel bewegt sich folglich zwischen 0 Punkten und 80 Punkten. Dabei spiegeln niedrigere Werte eine geringere Ausprägung wider [32].

Folgende Parameter gehen in die Bewertung des NAPSI ein:

- Nagelmatrix:
  - Tüpfel (punktförmige Nagelplattendefekte)
  - Leukonychie (Weißfärbung)
  - Rote Pünktchen in der Lunula (weißlicher Halbmond im unteren Teil des Nagelbetts)
  - Nageldystrophie (Krümelnagel)
- Nagelbett:
  - Onycholyse (Abhebung der Nagelplatte)
  - subunguale Hyperkeratosen (übermäßige Verhornung unter der Nagelplatte)
  - Ölflecken (bräunliche Verfärbungen)
  - Hämorrhagien (Einblutung unter die Nagelplatte)

Der NAPSI Gesamtscore umfasst 0-80 Punkte bei Erhebung der Fingernägel, 0-160 Punkte bei Erfassung der Finger- und Fußnägel (20 Nägel – Finger/Zehen) [32]. In der vorliegenden IXORA-S Studie wurde ausschließlich die Beteiligung der Fingernägel bewertet. Ein niedriger Punktwert spiegelt eine geringere Nagelbeteiligung wider. Demzufolge entspricht eine Abnahme der Punktzahl einer Verbesserung des Schweregrads der Fingernagel-Psoriasis.

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 [34]. Diese Region gilt zudem in der Therapie der Psoriasis als schwerer behandelbar [31]. Tritt ein Nagelbefall auf, so bedeutet dies für die betroffenen Psoriasis-Patienten einen zusätzlichen Leidensdruck. Neben der funktionellen Beeinträchtigung und den damit verbundenen Schmerzen sind häufig auch psychische Belastungen sowie gesellschaftliche Stigmatisierung assoziiert, da die betroffenen Stellen nicht vollständig verdeckt werden können [35]. 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 [36]. 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 [30].

### *EQ-5D Visual Analogue Scale (VAS)*

Endpunkte zum Gesundheitszustand werden vom G-BA als patientenrelevant anerkannt [19].

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; er besteht aus zwei Komponenten: 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 [37]. Der G-BA widersprach dieser Einschätzung nicht [19]. Demzufolge wird im vorliegenden Dossier lediglich die seitens des IQWiG akzeptierte EQ-5D VAS dargestellt [37]. 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 Mittelwertsdifferenz in Form des Hedges' g herangezogen.

### ***Gesundheitsbezogene Lebensqualität***

Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität werden vom G-BA als patientenrelevant anerkannt [2, 19].

Zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität werden zum einen generische, indikationsunabhängige, zum anderen krankheitsspezifische Messinstrumente verwendet. Die Lebensqualität lässt Rückschlüsse auf den Nutzen medizinischer Interventionen aus der Sicht des Patienten zu. Im vorliegenden Dossier wird die gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des generischen Fragebogen SF-36 und des krankheitsspezifischen gesundheitsbezogenen Fragebogens DLQI bewertet, wie es durch den G-BA im Beratungsgespräch nahegelegt wurde. Beide Fragebögen sind validiert und in klinischen Studien etabliert [2, 38].

### *SF-36*

Endpunkte ermittelt anhand des SF-36 zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität werden vom G-BA als patientenrelevant anerkannt [2, 38].

Der SF-36 ist ein validierter, generischer Patientenfragebogen zur Selbstbeurteilung der Lebensqualität durch den Patienten. Im Rahmen der IXORA-S Studie wurde die SF-36 Acute Version verwendet, welche auf einem 1-wöchigen Erinnerungszeitraum basiert. Der Fragebogen besteht aus acht Dimensionen 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 Dimensionen der körperlichen Funktionsfähigkeit, der körperlichen Rollenfunktion, des körperlichen Schmerzes sowie der allgemeinen Gesundheitswahrnehmung. Der Summenscore psychische Gesundheit umfasst die Dimensionen 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 [39]:

- 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, 19, 38].

Der validierte DLQI stellt ein krankheitsspezifisches und weitläufig genutztes Lebensqualitäts-Messinstrument bei dermatologischen Patienten ab einem Alter von 16 Jahren dar [40]. Der DLQI besteht aus zehn Fragen (Items), die sich auf Beeinträchtigungen der befragten Personen in den vergangenen sieben Tagen beziehen und vom Patienten selbst beantwortet werden [41]. 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, [42]. 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.

Als optimales Therapieziel ist ein DLQI Total Score von 0 oder 1 Punkt anzustreben, indikativ für eine kaum oder nicht (mehr) beeinträchtigte Lebensqualität durch die Hauterkrankung ist [43, 44].

### ***Sicherheit***

Die Patientenrelevanz von Sicherheitsendpunkten ist seitens IQWiG und G-BA anerkannt. Zudem fordert der G-BA die Darstellung der Sicherheitsendpunkte in seiner Niederschrift zum Beratungsgespräch, um eine Nutzen-Schaden-Abwägung vorzunehmen [2].

#### *Definition der Sicherheitsvariablen*

##### Unerwünschte Ereignisse

Ein 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 zwangsweise 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 [7, 8].

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

Ein UE wurde als unter der Behandlung auftretend gewertet (treatment emergent adverse event, TEAE), wenn es nach Behandlungsbeginn und vor dem oder an dem Datum der letzten Visite der Behandlungsphase erstmalig auftrat oder sich verschlechterte [8].

Im Rahmen der Frühen Nutzenbewertung von Ixekizumab wurden nur spezifische 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 eine 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 medizinisches Ereignis, das vom Prüfarzt aus jeglichem Grund als relevant betrachtet wurde;
- 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 [7].

Geplante Operationen und nicht-operative Maßnahmen sollten nicht als SUE erfasst werden, es sei denn, der zugrunde liegende medizinische Zustand hatte 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 nach AESI analysiert [7]. 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 (major adverse cardiac events [MACE]) oder chronisch entzündliche Darmerkrankungen (inflammatory bowel disease [IBD]) [45]:

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

Tabelle 4-3 zeigt die Zusammensetzung der individuellen AESI nach PT.

Tabelle 4-3: Zusammensetzung der AESI nach PT (bevorzugt nach SMQ, falls nicht anderweitig angegeben)

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"> <li>• Breit und eng gefasste Begriffe hinsichtlich des SMQ „Untersuchungen, Zeichen und Symptome der Leber“ (20000008);</li> <li>• Breit und eng gefasste Begriffe hinsichtlich des SMQ „Cholestase und Gelbsucht hepatischen Ursprungs“ (20000009);</li> <li>• Breit und eng gefasste Begriffe hinsichtlich des SMQ „Hepatitis, nicht infektiös“ (20000010);</li> <li>• Breit und eng gefasste Begriffe hinsichtlich des SMQ „Leberversagen, Fibrose und Zirrhose und andere durch Leberschädigungen bedingte Erkrankungen“ (20000013);</li> <li>• Breit und eng gefasste Begriffe hinsichtlich des SMQ „Leberbedingte Koagulations- und Blutungsstörungen“ (20000015).</li> </ul>
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“ [46]. Die Identifizierung von anaphylaktischen Fällen aus den klinischen Studiendaten umfasst zwei Kriterien:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>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"> <li>• anaphylaktische Reaktion;</li> <li>• anaphylaktischer Schock;</li> <li>• anaphylaktoide Reaktion;</li> <li>• anaphylaktoider Schock;</li> <li>• anaphylaktische Behandlung;</li> <li>• Kounis-Syndrom.</li> </ul> </li> <li>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 im Zeitraum von einem Tag nach der Injektion der Studienmedikation und andere qualifizierende Ereignisse ebenfalls nicht mehr als einen Tag nach dem initialen qualifizierenden Ereignis.</li> </ol>

AESI/konsolidierter Begriff	Definition
	<p>Die vier Kategorien, die in Kriterium 2 berücksichtigt werden müssen, sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Kategorie A:</b> Beteiligung von Haut-/Schleimhautgewebe; (PTs gemäß MedDRA Version 19.1 oder höher: Überempfindlichkeitsreaktion 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, Zahnfleischschwellung, 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).</li> <li>• <b>Kategorie B:</b> Beeinträchtigung der Atmung; (PTs gemäß MedDRA Version 19.1 oder höher: 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, Oropharyngeal-spasmus, oropharyngeale Schwellung, Pharynxödem, Atemstillstand, Atemnot, respiratorische Insuffizienz, Ödem des Respirationstrakts, reversible Atemwegobstruktion, Fremdkörpergefühl, Niesen, spasmodische Dysphonie, Status asthmaticus, Stridor, Tachypnoe, Engegefühl des Halses, Luftröhrenobstruktion, Ödem der Luftröhre, Obstruktion der oberen Luftwege, Giemen).</li> <li>• <b>Kategorie C:</b> Verminderter Blutdruck oder assoziierte Symptome; (PTs gemäß MedDRA Version 19.1 oder höher: 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).</li> <li>• <b>Kategorie D:</b> Persistente gastrointestinale Symptome; (PTs gemäß MedDRA Version 19.1 oder höher: abdominale Beschwerden, Abdominalschmerz, Schmerzen Unterbauch, Schmerzen Oberbauch, Diarrhö, epigastrische Beschwerden, gastrointestinales Ödem, gastrointestinale Schmerzen, intestinales Angioödem, Übelkeit, Brechreiz, Viszeralschmerzen, Erbrechen).</li> </ul>

AESI/konsolidierter Begriff	Definition
	<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 o.g. 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> <ul style="list-style-type: none"> <li>• kardiovaskulär <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Tod (kardiovaskulär);</li> <li>○ kardiales ischämisches Ereignis: Herzinfarkt und Hospitalisierung aufgrund instabiler Angina;</li> <li>○ schwerwiegende Arrhythmien;</li> <li>○ Hospitalisierung aufgrund Herzinsuffizienz;</li> <li>○ Hospitalisierung aufgrund Bluthochdruck;</li> <li>○ Reanimation;</li> <li>○ kardiogener Schock;</li> <li>○ koronare Revaskularisierungen.</li> </ul> </li> <li>• neurologisch <ul style="list-style-type: none"> <li>○ cerebro-, vaskuläres Ereignis: transitorische ischämische Attacke oder Schlaganfall (hämorrhagisch, ischämisch und unbestimmt)</li> </ul> </li> <li>• periphere vaskuläre Ereignisse <ul style="list-style-type: none"> <li>○ peripheres arterielles Ereignis;</li> <li>○ periphere Revaskularisierung.</li> </ul> </li> </ul> <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"> <li>• vaskulärer Tod (einschließlich kardiovaskulärer und cerebro-vaskulärer Ursachen ausschließlich eines hämorrhagischen Todes außerhalb des Zentralnervensystems);</li> <li>• nicht tödlicher Myokardinfarkt;</li> <li>• nicht tödlicher Schlaganfall (Subtypen: hämorrhagischer Schlaganfall, ischämischer Schlaganfall, Schlaganfall unbekanntem Typs).</li> </ul>
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>
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>

AESI/konsolidierter Begriff	Definition
Interstitielle Lungenerkrankung	<p>Die interstitielle Lungenerkrankung ist gemäß folgender Begriffe definiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Weit und eng gefasste Begriffe des SMQ „Interstitielle Lungenerkrankung“ (20000042);</li> <li>• Weitere sechs PTs des SMQ „Eosinophile Pneumonie“ (20000157): <ul style="list-style-type: none"> <li>○ angiolymphoide Hyperplasie mit Eosinophilie (eng gefasst);</li> <li>○ eosinophile Bronchitis (eng gefasst);</li> <li>○ Hypereosinophilie-Syndrom (eng gefasst);</li> <li>○ Löffler-Syndrom (eng gefasst);</li> <li>○ pulmonale Eosinophilie (eng gefasst);</li> <li>○ Lungenvaskulitis (eng gefasst).</li> </ul> </li> </ul>
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"> <li>• Breit und eng gefasste Begriffe hinsichtlich des SMQ „Hämatopoetische Leukopenie“ (20000030); <ul style="list-style-type: none"> <li>○ einschließlich des PT Neutropenie (PT ID:10029354);</li> </ul> </li> <li>• Breit und eng gefasste Begriffe hinsichtlich des SMQ „Hämatopoetische Thrombocytopenie“ (20000031);</li> <li>• PT Lymphopenie (PT ID: 10025327).</li> </ul>
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"> <li>• Nichtmelanomes Hautkarzinom (NMSC); <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Basalzellkarzinom, PTs enthalten: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Basalzellkarzinom;</li> <li>▪ basalzellig-plattenepitheliales Karzinom;</li> <li>▪ Basalzell-Epitheliom der Haut;</li> </ul> </li> <li>○ Plattenepithelkarzinom, PTs enthalten: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Plattenepithelkarzinom der Haut;</li> <li>▪ Morbus Bowen;</li> <li>▪ Plattenepithelkarzinom der Lippe;</li> </ul> </li> </ul> </li> <li>• Maligne Tumorerkrankungen ausschließlich des nichtmelanomen Hautkarzinoms (NMSC): alle PTs des SMQ „Maligne oder unspezifizierter Tumore“ ausschließlich der sechs definierten PTs des NMSC</li> </ul>
Pneumozystis-Pneumonie	<p>Eine Pneumocystis-Pneumonie ist gemäß der folgenden PTs definiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pneumocystis jirovecii Infektion (eng gefasst);</li> <li>• Pneumocystis jirovecii Pneumonie (eng gefasst);</li> <li>• Pneumocystis-Test positiv (weit gefasst);</li> <li>• Beta-D-Glucan im Blut erhöht (weit gefasst);</li> <li>• Beta-D-Glucan im Blut anomal (weit gefasst);</li> <li>• Beta-D-Glucan im Blut (weit gefasst).</li> </ul>

AESI/konsolidierter Begriff	Definition
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 PTs:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Embolia cutis medicamentosa;</li> <li>2. Gelenksbeschwerden an der Injektionsstelle;</li> <li>3. Gelenkerguss an der Injektionsstelle;</li> <li>4. Gelenkentzündung an der Injektionsstelle;</li> <li>5. Bewegungseinschränkung eines Gelenkes an der Injektionsstelle;</li> <li>6. Gelenkschmerz an der Injektionsstelle;</li> <li>7. Gelenkröte an der Injektionsstelle;</li> <li>8. Gelenkschwellung an der Injektionsstelle;</li> <li>9. Gelenkwärme an der Injektionsstelle.</li> </ol> <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"> <li>1. Abszess an der Verabreichungsstelle;</li> <li>2. Infektion an der Verabreichungsstelle;</li> <li>3. Schmerz an der Verabreichungsstelle;</li> <li>4. Ausschlag an der Verabreichungsstelle;</li> <li>5. Reaktion an der Verabreichungsstelle.</li> </ol>
Morbus Crohn oder potenziell verwandte Erkrankungen <sup>a</sup>	<p>Morbus Crohn ist definiert als folgende PTs:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Morbus Crohn</li> </ul> <p>Potenziell Morbus Crohn verwandte Erkrankungen sind unter Verwendung folgender PTs definiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Analabszess;</li> <li>• Analfistel;</li> <li>• Ileitis;</li> <li>• perirektaler Abszess;</li> <li>• Rektalabszess.</li> </ul>
Colitis ulcerosa oder potenziell verwandte Erkrankungen <sup>a</sup>	<p>Colitis ulcerosa ist definiert als folgende PTs:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Colitis ulcerosa</li> </ul> <p>Potenziell Colitis ulcerosa verwandte Erkrankungen sind unter Verwendung folgender PTs definiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Colitis;</li> <li>• Proktitis hämorrhagisch;</li> <li>• Proktitis ulzerös.</li> </ul>
<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><sup>a</sup> Gemäß einer Aktualisierung des statistischen Analyseplans (Version 2) 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 mittels logistischer Regression zu Woche 24 analysiert. Die logistischen Regressionsmodelle hatten Terme für Behandlung, Gewicht ( $\leq 100,0$  kg vs.  $> 100,0$  kg) und geografische Region (Westeuropa, Osteuropa, Nordamerika). Interaktionen des Gewichts oder der geografischen Region mit Behandlung wurden in das Modell aufgenommen, falls diese auf dem 20%  $\alpha$ -Niveau signifikant waren. Konnte ein logistisches Regressionsmodell bestimmt werden, wurden daraus das relative Risiko (RR), die Odds Ratio (OR) sowie die Risikodifferenz (RD) geschätzt. KI zum 95% Niveau für diese Statistiken wurden mittels der Delta-Methode berechnet. Im Fall von Subgruppenanalysen wurde dieses Modell um weitere Faktoren für die jeweilige Subgruppe und deren Interaktion mit Behandlung erweitert. Als sekundäre Analyse zur logistischen Regression wurde der nicht-parametrische exakte Test nach Fisher gewählt. Damit wird die Robustheit der Modellierung überprüft.

Ziel der Analysen war es, die *de facto* Effektivität für die initial zugewiesene Behandlung zu schätzen. Patienten mit fehlenden Werten wurden daher in den vorher genannten Analysen als Nicht-Ansprecher imputiert (NRI). Damit ist bei diesen Analysen der Estimand das beobachtete und bestätigte Ansprechen auf die zugewiesene Therapie. 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 (Ustekinumab) nicht überschätzt wird.

Für die Sicherheitsvariablen wurden RR, OR, RD und p-Werte mittels Fisher's Exact Test bestimmt. Asymptotische KI wurden nach Wald bestimmt.

### *Kontinuierliche Variablen*

Kontinuierliche Wirksamkeitsvariablen wurden mittels Kovarianzanalyse (ANCOVA) zu Woche 24 analysiert. Die ANCOVA Modelle waren adjustiert für Baseline, Behandlung, Gewicht ( $\leq 100,0$  kg vs.  $> 100,0$  kg) und geografische Region (Westeuropa vs. Osteuropa vs. Nordamerika). Interaktionen des Gewichts oder der geografischen Region mit Behandlung wurden in das Modell aufgenommen, falls diese auf dem 20%  $\alpha$ -Niveau signifikant waren. Aus den ANCOVA Modellen wurden dann Least-Squares Means (LS Mean), LS Mean Differenzen sowie Hedges' g mit zugehörigen 95% KI berechnet. Im Fall von Subgruppenanalysen wurde dieses Modell um weitere Faktoren für die jeweilige Subgruppe und deren Interaktion mit Behandlung erweitert. Als sekundäre Analysen zur ANCOVA wurde der nicht-parametrische Wilcoxon Rang-Summen Test gewählt. Damit wird die Robustheit der Modellierung überprüft.

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 anderen Gründen die Behandlung ab, wurde der letzte nicht-fehlende

Post-Baseline Wert für die Bewertung des entsprechenden Endpunkts fortgeschrieben (mBOCF Imputation). Damit ist bei diesen Analysen der Estimand das beobachtete und bestätigte Ansprechen auf die zugewiesene Therapie. 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 (Ustekinumab) nicht überschätzt wird.

#### *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.

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 zugehörigen 95% KI bewertet.

Zur Einordnung in die Zusatznutzenkategorie wurde – falls erforderlich – die umgekehrte Effektrichtung des KI mittels Kehrwert gebildet. Dieses Vorgehen entspricht dem Standardvorgehen des IQWiG.

Die Zusatznutzenkategorien wurden wie folgt definiert [47]:

- 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 Effekten<sup>4</sup> 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 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

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

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 verwendet<sup>5</sup> 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 Heterogenität<sup>6</sup> 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 4B beschriebene Teilanwendungsgebiet B relevante RCT (IXORA-S Studie) identifiziert, die den vordefinierten Kriterien entsprach (Abschnitt 4.3.1.1.1). 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 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.*

---

<sup>5</sup> 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.

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

Im vorliegenden Modul 4B werden keine Sensitivitätsanalysen dargestellt, da keine Metaanalysen durchgeführt wurden und die Abbruchraten in beiden Armen vergleichbar gering waren. Desweiteren gab es keine Hinweise auf relevante Verzerrungspotenziale, die mittels Sensitivitätsanalysen hätten untersucht werden können.

#### 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 IXORA-S CSP und SAP waren folgende Subgruppenanalysen a priori geplant:

- Geschlecht (weiblich vs. männlich)
- Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)
- Gewicht (≤ 100,0 kg vs. > 100,0 kg)
- Ethnische Zugehörigkeit (Amerikaner, Indianer oder Ureinwohner Alaskas vs. schwarz oder afroamerikanisch vs. asiatisch vs. Ureinwohner Hawaiis oder weitere pazifische Inselbewohner vs. kaukasisch vs. mehrere Zugehörigkeiten)
- Geografische Region (Westeuropa [Belgien, Deutschland, Frankreich, Italien, Niederlande, Österreich, Spanien, Schweden, Schweiz, UK] vs. Osteuropa [Polen, Ungarn] vs. Nordamerika [Kanada])
- Krankheitsschwere/Baseline PASI (PASI < 20 vs. PASI ≥ 20)
- Altersgruppe bei Beginn der Erkrankung (< 40 Jahre vs. ≥ 40 Jahre)
- Dauer der Erkrankung (< 5 Jahre vs. 5 bis < 10 Jahre vs. 10 bis ≤ 20 Jahre vs. > 20 Jahre)
- Vorbehandlung mit systemischer Therapie (außer Biologikum) (ja vs. nein)
- Vorbehandlung mit systemischer Therapie (außer Biologikum) (keine vs. 1 Therapie vs. 2 Therapien vs. ≥ 3 Therapien)
- Unzureichendes Ansprechen oder Verlust des Ansprechens auf jegliche vorherige systemische Therapie (außer Biologikum) (ja vs. nein)
- Vorbehandlung mit Biologikum (ja. vs. nein)
- Vorbehandlung mit Biologikum (keine vs. 1 Therapie vs. 2 Therapien vs. ≥ 3 Therapien)
- Unzureichendes Ansprechen oder Verlust des Ansprechens auf jegliche vorherige Biologika-Therapie (ja vs. nein)
- Vorbehandlung mit systemischer Therapie (keine vs. 1 Therapie vs. 2 Therapien vs. ≥ 3 Therapien)

Folgende Subgruppen wurden post-hoc definiert:

- DLQI/Baseline (≤ 10 vs. > 10)
- Deutschland vs. sonstige Länder

***Begründung zur Darstellung der Subgruppen:******Geschlecht***

Analysen des Merkmals Geschlecht sind gemäß Verfo 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 [48, 49].

***Alter***

Analysen des Merkmals Alter sind gemäß Verfo 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 [50, 51]. Gemäß der Definition der EMA umfasst die geriatrische Population Patienten ab einem Alter von 65 Jahren.

Eine zusätzliche Alterseinteilung (< 40 Jahre vs. ≥ 40 Jahre) findet im Zusammenhang mit der Erstmanifestation der Erkrankung Berücksichtigung (siehe Subgruppe „Altersgruppe bei Beginn der Erkrankung“).

***Gewicht ( $\leq 100,0$  kg vs.  $> 100,0$  kg)***

Die zweckmäßige Vergleichstherapie Ustekinumab wird in Abhängigkeit vom Körpergewicht der Patienten dosiert. Patienten mit einem Körpergewicht  $\leq 100,0$  kg erhalten gemäß Fachinformation eine Dosis von 45 mg. Ab einem Körpergewicht von  $> 100,0$  kg beträgt die Dosierung 90 mg [4].

Alle logistischen Regressionsmodelle und ANCOVA Modelle wurden für das Gewicht adjustiert. Der Gewichtungsfaktor war zudem eine Stratifizierungsvariable der Randomisierung.

***Ethnische Zugehörigkeit (Amerikaner, Indianer oder Ureinwohner Alaskas vs. schwarz oder afroamerikanisch vs. asiatisch vs. Ureinwohner Hawaiis oder weitere pazifische Inselbewohner vs. kaukasisch vs. mehrere Zugehörigkeiten)***

Die EMA und FDA fordern im Rahmen klinischer Studien, die ethnische Zugehörigkeit zu berücksichtigen [52, 53].

### *Geografische Region*

Analysen des Merkmals zu Ländereffekten sind gemäß VerfO als obligatorisch anzusehen. Die verschiedenen Regionen umfassten Studienzentren in folgenden Ländern:

#### Westeuropa:

- Belgien
- Deutschland
- Frankreich
- Italien
- Niederlande
- Österreich
- Spanien
- Schweden
- Schweiz
- UK

#### Osteuropa:

- Polen
- Ungarn

#### Nordamerika:

- Kanada

Studienzentrum und Ländereffekte konnten aus numerischen Gründen nicht bestimmt werden. Daher wurden – gemäß SAP – weitere Vergrößerungen untersucht, von denen die geografische Region schließlich eine Analyse ermöglichte [8].

Zusätzlich wurde gemäß VerfO eine Subgruppenanalyse für Deutschland vs. sonstige Länder vorgenommen (post-hoc Analyse).

#### *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 IXORA-S Studienpopulation enthält ausschließlich Patienten mit einer mittelschweren bis schweren Psoriasis, daher erfolgt die Einteilung für dieses Subgruppenmerkmal in eine mittelschwere vs. schwere 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 [11].

*Altersgruppe bei Beginn der Erkrankung (< 40 Jahre vs. ≥ 40 Jahre)*

Der Krankheitsverlauf der Psoriasis kann je nach Patient unterschiedlich ausgeprägt sein. Anhand der Erstmanifestation können im Allgemeinen zwei Psoriasis-Typen unterschieden werden. Bei der Typ-I-Psoriasis handelt es sich um eine frühmanifeste Form (vor dem 40. Lebensjahr), die durch eine genetische Prädisposition sowie einen tendenziell schwereren Krankheitsverlauf gekennzeichnet ist. Die Typ-II-Psoriasis, mit einer Erstmanifestation jenseits des 40. Lebensjahres, kann hingegen sowohl mit einer geringeren genetischen Disposition als auch mit einem leichteren Krankheitsverlauf assoziiert sein [14].

*Vorbehandlung mit Psoriasis-Therapie und unzureichendes Ansprechen oder Verlust des Ansprechens auf vorherige Psoriasis-Therapie*

Aufgrund der unterschiedlichen Anforderungen nationaler Behörden wurden folgende a priori definierte Merkmale untersucht:

- Vorbehandlung mit systemischer Therapie (außer Biologikum) (ja vs. nein)
- Vorbehandlung mit systemischer Therapie (außer Biologikum) (keine vs. 1 Therapie vs. 2 Therapien vs. ≥ 3 Therapien)
- Unzureichendes Ansprechen oder Verlust des Ansprechens auf jegliche vorherige systemische Therapie (außer Biologikum) (ja vs. nein)
- Vorbehandlung mit Biologikum (ja. vs. nein)
- Vorbehandlung mit Biologikum (keine vs. 1 Therapie vs. 2 Therapien vs. ≥ 3 Therapien)
- Unzureichendes Ansprechen oder Verlust des Ansprechens auf jegliche vorherige Biologika-Therapie (ja vs. nein)
- Vorbehandlung mit systemischer Therapie (keine vs. 1 Therapie vs. 2 Therapien vs. ≥ 3 Therapien)

*DLQI/Baseline ( $\leq 10$  vs.  $>10$ )*

Im Jahr 2005 bezogen Finlay et al. erstmals das Ausmaß der Beeinträchtigung der Lebensqualität in die Schweregradbeurteilung der Psoriasis mit ein. Eine sehr große oder extreme Beeinträchtigung der Lebensqualität (DLQI  $> 10$ ) rechtfertigt die Beurteilung der Psoriasis als schwer, auch wenn PASI bzw. BSA den Schwellenwert von 10 nicht übersteigen [41]. Ein europäischer Konsens folgte diesem Ansatz und wurde in der deutschen Leitlinie zitiert. Das europäische Konsensus-Dokument nahm eine Verknüpfung der Lebensqualität mit der Beurteilung der Krankheitsschwere vor. Zu beachten ist hierbei, dass die Korrelation des DLQI Total Scores mit dem absoluten PASI, d.h. die Korrelation der Lebensqualität (DLQI) mit dem objektiven Befund (PASI) im Querschnitt, schwach ist [54]. Dies erschwert eine Cut off-Bildung durch deren Ankervariablen erheblich. Dagegen zeigt der DLQI eine hohe Sensitivität gegenüber Veränderungen in der Lebensqualität, die mit einer Reduktion des PASI Scores einhergehen [55]. Eine Korrelation im Längsschnitt ist somit gegeben.

Daher wird in den Leitlinien vieler europäischer Länder die Verwendung des DLQI zur Einschätzung des Psoriasis Schweregrads nicht maßgeblich berücksichtigt (siehe z.B. NICE clinical guideline 153 [33] oder Leitlinie der spanischen Akademie für Dermatologie und Venerologie [56].)

Auch die Deutsche Leitlinie stellt fest, dass es keine allgemein akzeptierte Definition für den Schweregrad einer Psoriasis gibt. Mit der Subgruppe nach DLQI Total Score zu Baseline ( $\leq 10$  vs.  $> 10$ ) wird ein möglicher Einfluss der krankheitsspezifischen gesundheitsbezogenen Lebensqualität auf den Behandlungseffekt untersucht.

***Durchführung der Subgruppenanalysen***

Für die gemäß VerfO durchzuführenden Analysen zu den potenziellen Effektmodifikatoren Geschlecht, Alter, Krankheitsschwere bzw. –stadium und Zentrums-/Ländereffekten sowie den zusätzlichen Subgruppenanalysen (Gewicht, Altersgruppe bei Beginn der Erkrankung, Vorbehandlung mit einer systemischen Therapie/systemischen Therapie (außer Biologikum)/Biologikum, unzureichendes Ansprechen oder Verlust des Ansprechens auf eine systemische Therapie/Biologikum) werden alle Interaktionsterme für die patientenrelevanten Endpunkte, die für die Zusatznutzenableitung herangezogen wurden (Abschnitt 4.2.5.2 unten), 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  $< 0,2$ ) aufwiesen, werden im Detail für Merkmale/Modifikatoren nach Behandlungsarm berichtet.

**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 Analysemethode dar, der Einsatz einfacher adjustierter

indirekter Vergleiche ist möglich<sup>7</sup>. 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“<sup>8</sup>, „Multiple-Treatment-Meta-Analysen“<sup>9</sup> oder auch „Netzwerk-Meta-Analysen“<sup>10</sup>, sie gehen aber im Prinzip von denselben wesentlichen Annahmen aus.

Grundannahme für solche komplexen Analysen ist die Annahme der Konsistenz innerhalb des zu 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 ist<sup>11</sup>.

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 zu anderen Therapieoptionen, die ebenfalls als Brückenkomparatoren in Frage kommen, vorliegen. Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik genau und reproduzierbar zu beschreiben und die Annahme der Konsistenz zu untersuchen<sup>12</sup>.

*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.*

---

<sup>7</sup> 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.

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

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

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

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

<sup>12</sup> 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.

- *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 B mit der IXORA-S-Studie eine direkt vergleichende Studie vorliegt, wurden keine indirekten Vergleiche durchgeführt.

### 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 <sup>a</sup>	Therapie- arme
RHBS IXORA-S (NCT02561806)	nein	ja	laufend <sup>a</sup>	52 (+24) Wochen	Ixekizumab Ustekinumab
RHBZ (NCT02634801)	nein	ja	laufend <sup>a</sup>	24 (+36) Wochen	Ixekizumab Fumarsäure- ester Methotrexat
RHAZ <sup>b</sup> UNCOVER-1 (NCT01474512)	ja	ja	laufend <sup>a</sup>	60 (+204) Wochen	Ixekizumab Placebo
RHBA <sup>b</sup> UNCOVER-2 (NCT01597245)	ja	ja	laufend <sup>a</sup>	60 (+144) Wochen	Ixekizumab Etanercept Placebo
RHBC <sup>b</sup> UNCOVER-3 (NCT01646177)	ja	ja	laufend <sup>a</sup>	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 <sup>a</sup>	52 Wochen	Ixekizumab in verschie- denen Dosierungs- regimen
RHBQ (NCT02718898)	nein	ja	laufend <sup>a</sup>	12 (+40) Wochen	Ixekizumab Placebo
<sup>a</sup> Basierend auf der Zeit von der Randomisierung bis zur letzten Prüfmedikationsdosis einschließlich Verlängerungsphasen (in Klammern). <sup>b</sup> 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 Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.*

Aufgelistet sind alle RCT mit finanzieller Beteiligung des pU für das zu bewertende Arzneimittel, die in der Indikation geplant, laufend oder durchgeführt wurden (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

<b>Studienbezeichnung</b>	<b>Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie</b>
RHBZ	Vergleichstherapie entspricht nicht der vom G-BA bestimmten ZVT für das in diesem Modul 4B dargestellte Teilanwendungsgebiet (Ausschlusskriterium A3). Studie ist in Modul 4A 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.

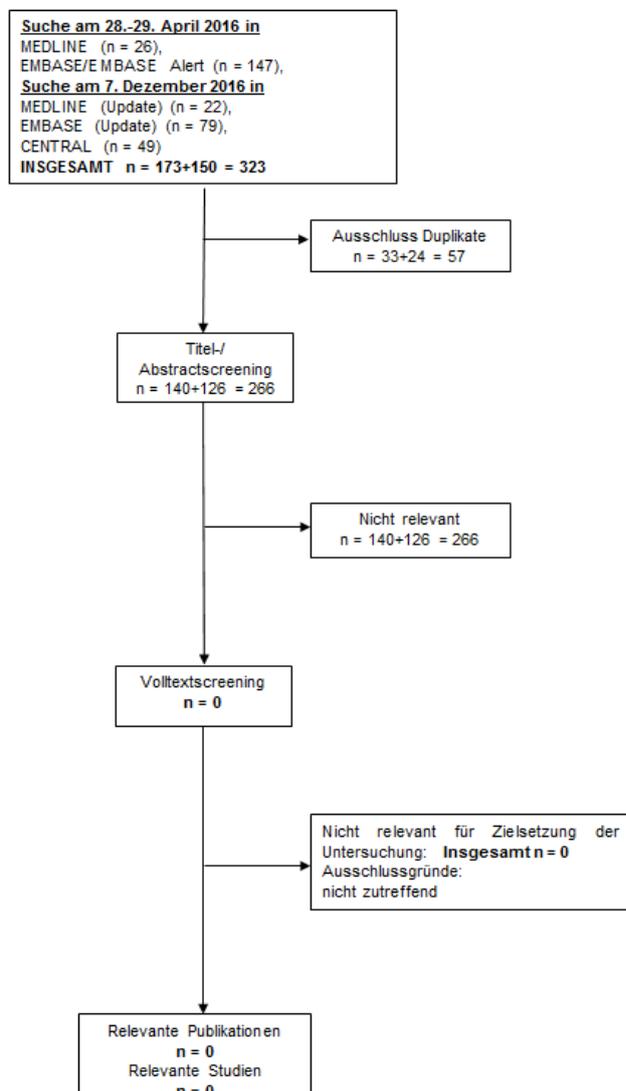


Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Bibliografische Suchen nach Publikationen zu Studien wurde am 28.-29. April 2016 und am 07. Dezember 2016 in den Datenbanken MEDLINE<sup>®</sup>, EMBASE<sup>®</sup> und EMBASE<sup>®</sup> 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.

Diese 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 <sup>a</sup> )	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
IXORA-S (NCT02561806)	Clinicaltrials.gov [57] ICTRP [58] EU Clinical Trials Register [59] PharmNet Bund [60]	ja	nein	laufend

<sup>a</sup> 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 <sup>a</sup>		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie <sup>b</sup> (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag <sup>c</sup> (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
<b>aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)</b>						
IXORA-S	nein	ja	nein	ja [9]	ja Clinicaltrials.gov [57] ICTRP [58] EU Clinical Trials Register [59] PharmNet Bund [60]	nein <sup>d</sup>
<sup>a</sup> 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. <sup>b</sup> Studie, für die der Unternehmer Sponsor war. <sup>c</sup> Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse. <sup>d</sup> Keine Volltextpublikation verfügbar, jedoch ein Abstract auf Basis der Woche 12 -Daten [61].						

### 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	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
IXORA-S	RCT, doppelblind, 2-armig, parallel	Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die auf mindestens eine systemische Therapie einschließlich Ciclosporin, Methotrexat oder PUVA nur unzureichend angesprochen haben, oder bei denen eine Kontraindikation oder Unverträglichkeit gegenüber solchen Therapien vorliegt.	Ixekizumab (n = 136) Ustekinumab (n = 166)	<b>Screening:</b> bis zu 35 Tage <b>Induktionsphase:</b> bis Woche 12 <b>Erhaltungsphase:</b> nach Woche 12 bis Woche 52: <b>Nachbeobachtung:</b> mindestens 12 Wochen, bis zu 24 Wochen <b>Optionale Continued Access Extension Period</b> für Patienten im IXE-Arm: bis zu 24 Wochen	<b>Ort:</b> Multizentrisch, international; 48 Zentren in 13 Ländern: Belgien, Deutschland, Frankreich, Italien, Kanada, Niederlande, Österreich, Polen, Schweden, Schweiz, Spanien, Ungarn, Vereinigtes Königreich. <b>Zeitraum:</b> Erster Patient randomisiert: 21. Oktober 2015. Letzter Patient beendete Woche 24: 03. August 2016. Datenbankschluss für die Woche-24-Analyse: 01. September 2016. Finaler Datenbankschluss: Studie läuft noch.	<b>Primärer Endpunkt:</b> PASI 90 in Woche 12 <b>Patientenrelevante sekundäre Endpunkte:</b> <b>Endpunkte:</b> Endpunkte zum Psoriasis Area and Severity Index (PASI) Betroffene Körperoberfläche (BSA) Endpunkte zum Juckreiz (Juckreiz NRS) Endpunkte zu Hautschmerzen (Hautschmerzen VAS) Gesichts- und Halsbeteiligung Beteiligung des Genitalbereichs Endpunkte zur psoriatischen Nagelbeteiligung (NAPSI ) Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) Endpunkte zur (krankheits-spezifischen) gesundheits-bezogenen Lebensqualität (SF-36, DLQI) Endpunkte zur Sicherheit ([S]UE, AESI).
<p>AESI: Adverse Event of Special Interest; BSA: Body Surface Area; DLQI: Dermatology Life Quality Index; EQ-5D: European Quality of Life 5 Dimensions; IXE: Ixekizumab; NAPSI: Nail Psoriasis Severity Index; NRS: Numeric Rating Scale; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; PUVA: Psoralen und Ultraviolett A Licht; RCT: Randomised Clinical Trial; SF-36: 36-Item Short Form Health Survey; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala.</p>						

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

	<b>IXE-Arm</b>	<b>UST-Arm</b>
<b>Studie</b>		
<b>IXORA-S</b>	<p><b>Induktionsphase</b> 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) plus Ustekinumab-Placebo in Woche 0 und 4.</p> <p><b>Erhaltungsphase</b> Subkutane Injektion von jeweils 80 mg alle 4 Wochen (Woche 16, 20, 24, 28, 32, 36, 40, 44 und 48) plus Ustekinumab-Placebo in Woche 16, 28 und 40.</p>	<p><b>Induktionsphase</b> Subkutane Injektion 45 mg für Patienten ≤ 100,0 kg bzw. 90 mg für Patienten &gt;100,0 kg in Woche 0 und Woche 4 plus Ixekizumab-Placebo in Woche 0 (2 Injektionen), sowie je 1 Injektion in Woche 2, 4, 6, 8, 10 und 12.</p> <p><b>Erhaltungsphase</b> Subkutane Injektion von jeweils 45 mg für Patienten ≤ 100,0 kg bzw. 90 mg für Patienten &gt; 100,0 kg in Woche 16, 28 und 40 plus Ixekizumab-Placebo in Woche 16, 20, 24, 28, 32, 36, 40, 44 und 48.</p>
IXE: Ixekizumab; UST: Ustekinumab.		

## Beschreibung der IXORA-S Studie

### *IXORA-S Studiendesign*

Die IXORA-S Studie ist eine internationale, multizentrische, randomisierte, 2-armige, aktiv-kontrollierte, doppelblinde, parallele Phase 3b Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Ixekizumab im Vergleich zu Ustekinumab bei erwachsenen Patienten (≥ 18 Jahre) mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die auf mindestens eine systemische Therapie einschließlich Ciclosporin, Methotrexat oder PUVA nur unzureichend angesprochen haben, oder bei denen eine Kontraindikation oder Unverträglichkeit gegenüber solchen Therapien vorlag.

Die IXORA-S Studie wird an 48 Zentren in 13 Ländern (Belgien, Deutschland, Frankreich, Italien, Kanada, Niederlande, Österreich, Polen, Schweden, Schweiz, Spanien, Ungarn, Vereinigtes Königreich) durchgeführt.

### *Zielkriterien der IXORA-S Studie*

Primäres Ziel der Studie war es, zu testen, ob Ixekizumab im Vergleich zu Ustekinumab nicht unterlegen bzw. überlegen ist hinsichtlich des Anteils der Patienten mit PASI 90 in Woche 12.

Sekundäre Zielkriterien beinhalteten Wirksamkeitsvariablen ermittelt anhand des PASI, der betroffenen Körperoberfläche (BSA), des static Physician Global Assessment (sPGA) Scores, des Psoriasis Scalp Severity Index (PSSI), des Nail Psoriasis Severity Index (NAPSI), der Juckreiz NRS, der Hautschmerzen visuellen Analogskala (VAS), des Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS), des EQ-5D, SF-36, und DLQI sowie Sicherheitsvariablen.

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

### ***Diagnose und Haupteinschluss- bzw. Ausschlusskriterien***

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

In der IXORA-S Studie wurde eine mittelschwere bis schwere Psoriasis über die Einschlusskriterien als das Vorliegen eines PASI Scores  $\geq 10$  zum Screening und zur Baseline definiert.

Da es sich bei der IXORA-S Studie um eine internationale Studie handelt, folgte der pU der entsprechenden EMA-Leitlinie zur Untersuchung von Arzneimitteln für die Indikation Psoriasis hinsichtlich der Kriterien zur Beurteilung des Schweregrads und ließ den DLQI Total Score entsprechend unberücksichtigt [11].

Um dennoch dem europäischen Konsens zur Einbeziehung des DLQI für die Beurteilung des Schweregrads Rechnung zu tragen, werden im vorliegenden Dossier die Ergebnisse einer Subgruppenanalyse nach DLQI Total Score zu Baseline dargestellt.

Desweiteren mussten die Patienten ein Therapieversagen, eine Unverträglichkeit oder eine Kontraindikation gegenüber mindestens einer systemischen Therapie einschließlich Methotrexat, Ciclosporin oder einer Phototherapie aufweisen.

Ausgeschlossen wurden Patienten, die eine vorwiegend pustulöse, erythrodermale und/oder guttate Form bzw. arzneimittelinduzierte Psoriasis aufwiesen. Auch waren solche Patienten ausgeschlossen, die in den letzten vier Wochen vor Baseline (Woche 0; Visite 2) eine systemische Psoriasis Therapie mit Nicht-Biologika oder eine Phototherapie erhalten hatten. Ferner waren diejenigen Patienten ausgeschlossen, die in den letzten zwei Wochen vor Baseline eine topische Psoriasis Therapie mit Ausnahme niedrig potenter bis schwach wirksamer topischer Steroide im Bereich von Gesicht, Achselhöhle, Leisten- und/oder Genitalbereich erhielten. Patienten, die zuvor ein anderes Biologikum erhalten hatten, mussten definierte Auswaschphasen einhalten, bevor sie an der Studie teilnehmen durften. Patienten mit vorheriger Einnahme von Ustekinumab sowie bekannten Kontraindikationen gegenüber Ustekinumab, die die Patienten an einer Studienteilnahme hinderte, wurden generell ausgeschlossen. Eine detaillierte Übersicht aller Ein- und Ausschlusskriterien findet sich in Anhang 4-E.

### ***Randomisierung***

Die Randomisierung der Patienten in die beiden Behandlungsarme (IXE-Arm oder UST-Arm) erfolgte mittels eines interaktiven Web-Response-Systems (IWRS) im Verhältnis 1:1. Eine Stratifizierung erfolgte nach Zentrum und Körpergewicht ( $\leq 100,0$  kg vs.  $> 100,0$  kg).

### **Behandlungsregime und Dauer der Behandlung**

Das Behandlungsregime für Ixekizumab und Ustekinumab war für die beiden Behandlungsarme, wie im Folgenden beschrieben, definiert.

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 daran 80 mg (jeweils eine Injektion) alle vier Wochen in Woche 16, 20, 24, 28, 32, 36, 40, 44 und 48.

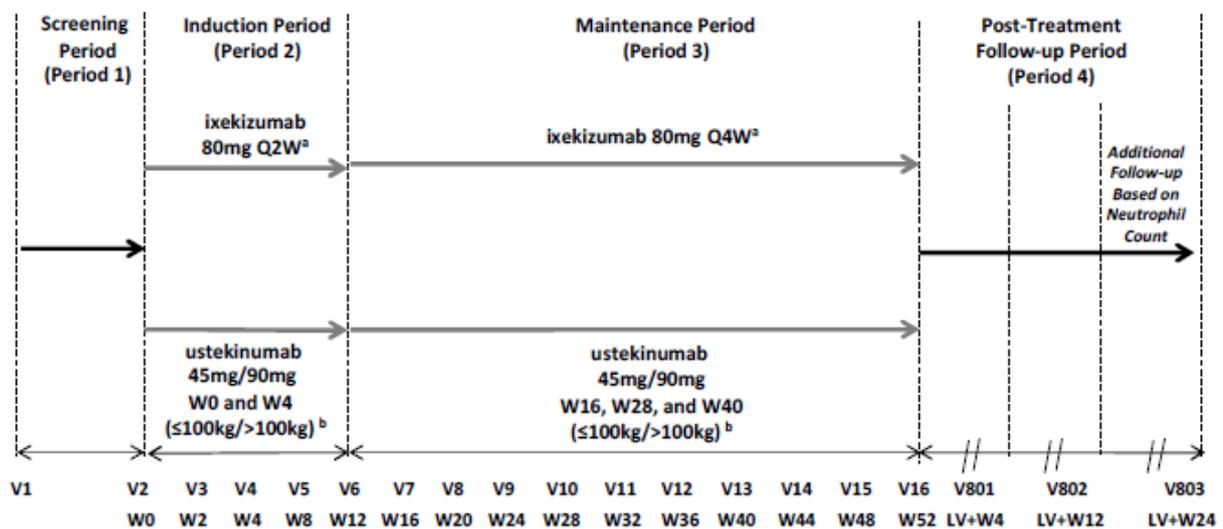
Zur Aufrechterhaltung der Verblindung der Studienmedikation wurden den Patienten im IXE-Arm Ustekinumab-Placebo in Woche 0, 4, 16, 28 und 40 verabreicht.

Im UST-Arm wurde Ustekinumab entsprechend den Vorgaben der Fachinformation subkutan injiziert und entsprechend des Körpergewichts dosiert (45 mg für Patienten  $\leq 100,0$  kg bzw. 90 mg für Patienten  $> 100,0$  kg). Die Gabe von Ustekinumab erfolgte in Woche 0 und Woche 4, und im Anschluß daran in einem Abstand von 12 Wochen in Woche 16, 28 und 40.

Zur Aufrechterhaltung der Verblindung der Studienmedikation wurden den Patienten im UST-Arm zu den Verabreichungszeitpunkten von Ixekizumab (Woche 0 [2 Injektionen]; Woche 2, 4, 6, 8, 10, 12, 16, 20, 24, 28, 32, 36, 40, 44, 48 [je eine Injektion]) jeweils ein Ixekizumab-Placebo verabreicht.

Mit Addendum 4 (Oktober 2016) konnten Patienten im IXE-Arm, die von Ixekizumab profitiert hatten, ihre Medikation weiter erhalten (Optional Continued Access Extension Period), wenn seit der Studienabschlussvisite nicht mehr als 12 Wochen vergangen waren.

Die folgende Abbildung 4-2 zeigt eine Übersicht zum Design der IXORA-S Studie.



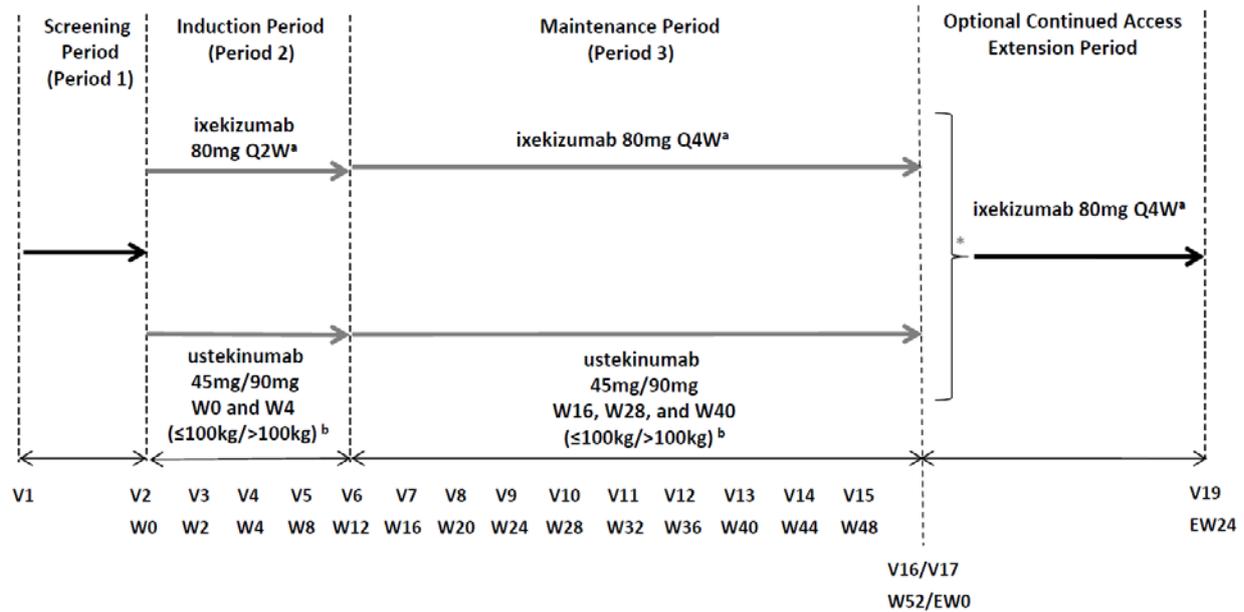


Abbildung 4-2: Illustration des Designs der IXORA-S Studie

LV: letzte Visite; Q2W: alle zwei Wochen; Q4W: alle vier Wochen; V: Studienvisite; W: Studienwoche.

<sup>a</sup> Patienten, die dem IXE-Arm randomisiert zugeordnet wurden, erhielten in Woche 0 (V2) zwei s.c. Injektionen Ixekizumab (insgesamt 160 mg). Danach erhielt jeder Patient von Woche 2 (V3) bis Woche 12 (V6) eine s.c. Injektion (80 mg) alle zwei Wochen und ab Woche 12 bis einschließlich Woche 48 eine s.c. Injektion alle vier Wochen. Zur Aufrechterhaltung der Verblindung erhielten Ixekizumab Patienten zusätzlich jeweils eine Ustekinumab-Placebo Injektion in der Klinik in Woche 0 (V2), 4, 16, 28 und 40.

<sup>b</sup> Patienten  $\leq 100,0$  kg, die auf Ustekinumab randomisiert wurden, erhielten in Woche 0 (V2), in Woche 4 (V4) und danach im Abstand von je 12 Wochen jeweils 45 mg Ustekinumab s.c.; Patienten  $> 100,0$  kg, die auf Ustekizumab randomisiert wurden, erhielten in Woche 0 (V2), in Woche 4 (V4) und danach im Abstand von je 12 Wochen jeweils 90 mg Ustekinumab s.c. Zur Aufrechterhaltung der Verblindung erhielten Ustekizumab Patienten in Woche 0 (V2) s.c. zwei Ixekizumab-Placebo Injektionen, ab Woche 2 (V3) bis einschließlich Woche 12 (V6) jeweils eine Ixekizumab-Placebo Injektion Q2W und danach jeweils eine Ixekizumab-Placebo Injektion Q4W (Woche 16, 20, 24, 28, 32, 36, 40, 44 und 48).

Alle Patienten, die in den IXE-Arm randomisiert wurden und die Einschlusskriterien erfüllten, konnten in die Continued Access Extension (CAE) Period aufgenommen und bis zu weiteren 24 Wochen oder bis zur kommerziellen Verfügbarkeit von Ixekizumab mit 80 mg Ixekizumab alle vier Wochen weiterbehandelt werden, je nachdem, welches Ereignis früher eintrat.

### **Statistische Auswertung**

Folgende Analysepopulationen 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 (Completers Population: Patienten der ITT Population, die einen vollständigen Datensatz für alle Visiten bis zum Zeitpunkt der Woche 12 Analyse aufwiesen. Es handelt sich nicht um eine ITT-Analyse. Sie wurde ausschließlich für primäre und wichtige sekundäre Endpunkte an Woche 12 analysiert. Da der G-BA für chronische Erkrankungen eine Mindestvergleichszeit von 24 Wochen sowie generell Analysen nach dem ITT-Prinzip fordert, wird auf die Darstellung dieser Population in Modul 4B verzichtet).
- 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 in der ITT Population mit einem Juckreiz NRS Score  $\geq 4$  bei Baseline. Diese Population wurde für die Analyse des Anteils der Patienten mit einer Reduktion des Juckreizes um  $\geq 4$  Punkte in Woche 24 herangezogen.
  - Face/Neck Ps Population: Alle Patienten in der ITT Population mit sichtbarer Psoriasis im 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 in 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 in der ITT Population mit psoriatischer Nagelbeteiligung entsprechend klinischer Beurteilung zu Baseline. Diese Population wurde für die Analyse der Veränderung des NAPS I Scores von Baseline und des Anteils der Patienten mit Erreichen eines NAPS I Score = 0 in Woche 24 herangezogen.

Die finale Auswertung der Studie wird planmäßig nach dem Datum der letzten Visite oder der letzten geplanten Prozedur gemäß Studienprotokoll erfolgen. Gemäß Studienprotokoll wurden

zwei Analysen zu anderen Zeitpunkten geplant und durchgeführt. Beide Analysen (Woche 12 und Woche 24) überprüften die Wirksamkeit und Sicherheit ohne Auswirkungen auf die weitere Studiendurchführung.

### ***Beschreibung der IXORA-S Analysepopulationen***

Insgesamt wurden 302 Patienten randomisiert.

Die ITT Population umfasste 136 Patienten im IXE-Arm sowie 166 Patienten im UST-Arm. Diese Aufteilung kann durch eine hohe Anzahl unvollständiger Randomisierungsblöcke durch die kompetitive, parallele Rekrutierung an vielen Studienzentren erklärt werden. Sie entstand zufällig und hat keine Konsequenzen auf die Gültigkeit der durchgeführten Analysen.

Die Safety Population umfasste 135 Patienten im IXE-Arm und 166 Patienten im UST-Arm.

Die Itch NRS Population umfasste 110 Patienten im IXE-Arm sowie 136 Patienten im UST-Arm.

Die Face/Neck Ps Population umfasste 62 Patienten im IXE-Arm sowie 87 Patienten im UST-Arm.

Die Genital Ps Population umfasste 41 Patienten im IXE-Arm sowie 65 Patienten im UST-Arm.

Die Nail Ps Population umfasste 84 Patienten im IXE-Arm sowie 105 Patienten im UST-Arm.

### ***Beschreibung der Patienten Disposition***

Der Patientenfluss wird gemäß CONSORT-Flow-Chart dargestellt (siehe Abbildung 4-5). Die Anzahl der Patienten mit Behandlungsabbruch war gering und zwischen den Behandlungsarmen ausgeglichen.

*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.*

### Demographische sowie Krankheitscharakteristika der Studienpopulation und Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

In Tabelle 4-10 sind die demographischen und Krankheitscharakteristika der ITT Population der IXORA-S Studie nach Behandlungsarmen dargestellt.

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

<b>Merkmal</b>	<b>IXE N=136</b>	<b>UST N=166</b>
<b>Alter (Jahre)</b>		
MW	42,7	44,0
SD	12,67	13,25
<b>Geschlecht (Anzahl [%])</b>		
Weiblich	46 (33,8)	54 (32,5)
Männlich	90 (66,2)	112 (67,5)
<b>Ethnische Zugehörigkeit (Anzahl [%])</b>		
Kaukasier	125 (91,9)	157 (94,6)
Schwarze oder Afro-Amerikaner	3 (2,2)	1 (0,6)
Amerik. Indianer oder Ureinwohner Alaskas	0 (-)	0 (-)
Asiaten	4 (2,9)	5 (3,0)
Ureinwohner Hawaiis oder andere pazifische Inselbewohner	0 (-)	0 (-)
Mehrere Zugehörigkeiten	2 (1,50)	1 (0,6)
Unbekannt	2 (1,5)	2 (1,2)
<b>Gewicht (kg)</b>		
MW	85,8	89,4
SD	20,30	24,75
<b>Gewicht Kategorie (kg)</b>		
≤ 100,0 kg	104 (76,5)	121 (72,9)
> 100,0 kg	31 (22,8)	45 (27,1)
Fehlende Angabe	1 (0,7)	-
<b>Body Mass Index (BMI)</b>		
MW	28,8	29,7
SD	5,55	6,97

<b>Merkmal</b>	<b>IXE N=136</b>	<b>UST N=166</b>
<b>Dauer der Psoriasis-Erkrankung (Jahre)<sup>a</sup></b>		
MW	17,2	17,8
SD	10,99	12,02
<b>Baseline PASI Score</b>		
MW	19,9	19,8
SD	8,15	9,02
<b>Baseline DLQI Total Score</b>		
MW	11,1	12,0
SD	7,18	7,28
<b>Baseline DLQI Kategorie (Anzahl [%])</b>		
≤ 10	65 (47,8)	81 (48,8)
> 10	71 (52,20)	85 (51,20)
<b>Vorbehandlung mit systemischer Therapie (Anzahl [%])</b>		
Keine Vorbehandlung	9 (6,6)	14 (8,4)
Ausschließlich Nicht-Biologika (alle Nicht-Biologika)	109 (80,1)	127 (76,5)
Ausschließlich Biologika	1 (0,7)	0 (-)
Biologika und Nicht-Biologika	17 (12,5)	25 (15,1)
<b>Anzahl Psoriasis Vorbehandlungen (Anzahl [%])</b>		
0	2 (1,5)	0 (-)
1	16 (11,8)	18 (10,8)
2	54 (39,7)	61 (36,7)
≥ 3	64 (47,1)	87 (52,4)
BMI: Body Mass Index; DLQI: Dermatology Life Quality Index; IXE: Ixekizumab; MW: Mittelwert; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; SD: Standardabweichung; UST: Ustekinumab.		
<sup>a</sup> Zeit seit erster Diagnose der Psoriasis.		

Das mittlere (SD) Alter der Patienten betrug 42,7 (12,67) Jahre im IXE-Arm und 44,0 (13,25) Jahre im UST-Arm. 66,2% der Patienten im IXE-Arm und 67,5% der Patienten im UST-Arm waren männlich. Die überwiegende Mehrheit der Patienten waren Kaukasier (91,9% im IXE-Arm und 94,6% im UST-Arm). Das mittlere (SD) Gewicht der Patienten betrug 85,8 (20,30) kg im IXE-Arm und 89,4 (24,75) kg im UST-Arm. Patienten im IXE-Arm hatten einen mittleren (SD) BMI von 28,8 (5,55) im Vergleich zu 29,7 (6,97) im UST-Arm.

Die mittlere (SD) Dauer der Psoriasis-Erkrankung (seit Diagnose) betrug 17,2 (10,99) Jahre im IXE-Arm und 17,8 (12,02) Jahre im UST-Arm. Im IXE-Arm betrug der mittlere (SD) PASI Score 19,9 (8,15) und im UST-Arm 19,8 (9,02).

Zu Baseline betrug der mittlere (SD) DLQI Total Score 11,1 (7,18) im IXE-Arm und 12,0 (7,28) im UST-Arm. Ungefähr die Hälfte der Patienten in beiden Behandlungsarmen hatten zu Baseline einen DLQI Total Score > 10.

Bis auf 2 (1,5%) Patienten im IXE-Arm hatten alle Patienten mindestens eine Psoriasis Vorbehandlung. Über beide Behandlungsarme hatten über 90% der Patienten eine Vorbehandlung mit systemischer Therapie.

Zusammenfassend waren die demographischen und krankheitsbezogenen Patientencharakteristika zwischen den beiden Behandlungsarmen in der ITT Population ausgeglichen.

### **Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext**

Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse der IXORA-S Studie auf den deutschen Versorgungskontext ist unter Berücksichtigung des Studiendesigns durch die Patientenpopulation gegeben, wie im Folgenden erörtert wird:

Die Diagnose- und Behandlungsempfehlungen der deutschen Leitlinie wurden beim Design der IXORA-S Studie berücksichtigt [14]; Ixekizumab und die ZVT Ustekinumab wurden zulassungsgemäß verabreicht.

Der Anteil kaukasischer Patienten in der IXORA-S Studie betrug 93,4% (282 von 302 Patienten). Insgesamt stammten 21,9% der Patienten aus Deutschland (19,1% der Patienten im IXE- und 24,1% der Patienten im UST-Arm) [9].

Ein Vergleich der Charakteristika der Patienten in der IXORA-S Studie mit den Charakteristika der Psoriasis Patienten aus Deutschland in der PsoHealth3 Studie und im Psoriasis Register PsoBest ergab ein ähnliches Patientenprofil.

Das mittlere Alter der Patienten in der IXORA-S Studie war etwas niedriger im Vergleich zum Alter der Patienten in der PsoHealth3 Studie (43,4 Jahre [13,0] vs. 51,9 [14,3] Jahre) und im PsoBest Register (47,1 Jahre). Mit 66,9% männlicher Patienten sind in der IXORA-S Studie mehr Männer als Frauen vertreten, ein ähnlicher Trend wurde in der PsoHealth3 Studie und im Register beobachtet. Der mittlere BMI der Patienten war in der IXORA-S mit dem in der PsoHealth3 Studie und dem PsoBest Register vergleichbar (29,3 vs. 28,0 vs. 28,2).

Die Zeit von der ersten Diagnose der Psoriasis ist mit 17,5 (11,6) Jahren in der IXORA-S Studie, 21,6 (15,4) Jahren in der PsoHealth3 Studie und 18,2 Jahren im PsoBest Register ähnlich.

Zusammenfassend sind die Ergebnisse der IXORA-S Studie 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			
IXORA-S	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

In der 2-armigen, multizentrischen, doppelblinden, parallelen Phase 3b-IXORA-S Studie wurden die Patienten im Verhältnis 1:1 mittels einer computergenerierten Randomisierungssequenz stratifiziert nach Zentrum und Körpergewicht ( $\leq 100,0$  kg vs.  $> 100,0$  kg) auf die beiden Behandlungsarme verteilt.

Die Patientennummern und damit die Art der Studienmedikation wurden über IWRS in der Reihenfolge des Erscheinens zugeteilt. Die Zuordnung wurde durch Eingabe einer Kontrollnummer durch das Personal des Prüfzentrums bestätigt und kontrolliert. Eine verdeckte Zuteilung der Behandlungsarme wurde somit gewährleistet.

Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Aspekte. Die im klinischen Studienbericht dargestellten Analysen waren per CSP und SAP a priori geplant.

Insgesamt ist das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig einzustufen.

#### 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 den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Messinstrument/Outcome Endpunkt	Mortalität	Morbidität	Gesundheits- bezogene Lebens- qualität	Sicherheit
<b>IXORA-S</b>	ja	ja	ja	ja
Gesamtmortalität	•			
<b>Psoriasis Area and Severity Index (PASI)</b>				
<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>Geschwindigkeit des Ansprechens ermittelt anhand PASI-Reduktion getrennt nach PASI 75, PASI 90 und PASI 100 (NRI)</i>		•		
<b>Betroffene Körperoberfläche (BSA)</b>				
Veränderung des prozentualen Anteils der betroffenen Körperoberfläche (BSA) von Baseline bis Woche 24		•		
<b>Juckreiz NRS</b>				
<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 $\geq 4$ Punkte in Woche 24		•		
<b>Hautschmerzen VAS</b>				
Veränderung des VAS Scores für Hautschmerzen von Baseline bis Woche 24		•		
<b>Gesichts- und Hals-Beteiligung</b>				
Anteil der Patienten mit Erreichen einer Erscheinungsfreiheit von Gesicht und Hals in Woche 24		•		
<b>Beteiligung des Genitalbereichs</b>				
Anteil der Patienten mit Erreichen einer Erscheinungsfreiheit im Genitalbereich in Woche 24		•		
<b>Nail Psoriasis Severity Index (NAPSI)</b>				
Veränderung des NAPSI Scores für psoriatische Nagelbeteiligung von Baseline bis Woche 24		•		
Anteil der Patienten mit Erreichen eines NAPSI Score = 0 für psoriatische Nagelbeteiligung in Woche 24		•		

Studie Messinstrument/Outcome Endpunkt	Mortalität	Morbidität	Gesundheits- bezogene Lebens- qualität	Sicherheit
<b>EQ-5D</b>				
Veränderung des EQ-5D VAS Scores für den Gesundheitszustand von Baseline bis Woche 24		•		
<b>SF-36</b>				
<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			•	
<b>Dermatology Life Quality Index (DLQI)</b>				
<i>Veränderung des DLQI Scores für krankheitsspezifische gesundheitsbezogene Lebensqualität von Baseline bis Woche 24</i>			•	
Anteil der Patienten mit nicht oder kaum beeinträchtigter krankheitsspezifischer gesundheitsbezogener Lebensqualität (DLQI 0 oder 1) in Woche 24			•	
<b>Unerwünschte Ereignisse ([S]UE)</b>				
Anteil der Patienten mit UE bis Woche 24 getrennt nach UE, SUE sowie Abbruch der Behandlung wegen UE				•
<b>Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (AESI)</b>				
Anteil der Patienten mit AESI (Inzidenz $\geq 4$ 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; NRS: Numeric Rating Scale; PASI: Psoriasis Area and Severity 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 für die Zusatznutzenableitung herangezogen.</p>				

#### 4.3.1.3.1 Endpunkte aus der RCT IXORA-S

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
IXORA-S	<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 Abschnitte 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"> <li>• Gesamtmortalität.</li> </ul> <p>Die statistische Analyse zur Ermittlung des RR, OR, RD und des p-Wertes erfolgte mittels des exakten Tests nach Fisher.</p> <p><b>Für die Ableitung des Zusatznutzens wurde die Auswertung der Gesamtmortalität herangezogen.</b></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
IXORA-S	niedrig	ja	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 Endpunktes erfolgte verblindet. 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 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.

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

Studie Zielgröße Endpunkt	IXE	UST	IXE vs. UST		
	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)	RR [95% KI] p-Wert <sup>a</sup>	OR [95% KI] p-Wert <sup>a</sup>	RD [95% KI] p-Wert <sup>a</sup>
<b>IXORA-S</b>					
<b>Mortalität: Gesamtmortalität</b>					
Gesamtmortalität	0/136 (0,00)	0/166 (0,00)	n.e.	n.e.	0,0
IXE: Ixekizumab; KI: Konfidenzintervall; 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; UST: Ustekinumab.					
<sup>a</sup> RR, OR, RD und p-Wert wurde mittels Fisher's Exact Test 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.*

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

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

#### 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
IXORA-S	<p>Der PASI ist das am häufigsten eingesetzte validierte klinische 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 -35 bis -4 Tage), Baseline (Woche 0; Studientag 1), Woche 2 (Studientag <math>14 \pm 3</math> Tage), Woche 4 (Studientag <math>28 \pm 3</math> Tage), Woche 8 (Studientag <math>56 \pm 3</math> Tage), Woche 12 (Studientag <math>84 \pm 3</math> Tage), Woche 16 (Studientag <math>112 \pm 5</math> Tage), Woche 20 (Studientag <math>140 \pm 5</math> Tage), Woche 24 (Studientag <math>168 \pm 5</math> Tage), Woche 28 (Studientag <math>196 \pm 5</math> Tage), Woche 32 (Studientag <math>224 \pm 5</math> Tage), Woche 36 (Studientag <math>252 \pm 5</math> Tage), Woche 40 (Studientag <math>280 \pm 5</math> Tage), Woche 44 (Studientag <math>308 \pm 5</math> Tage), Woche 48 (Studientag <math>335 \pm 5</math> Tage), Woche 52 (Studientag <math>365 \pm 5</math> Tage) und bei vorzeitiger Beendigung der Studie [7].</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"> <li>• <i>Veränderung des PASI Scores von Baseline bis Woche 24.</i></li> <li>• Anteil der Patienten mit einer PASI-Reduktion in Woche 24 getrennt nach PASI 75, PASI 90 und PASI 100.</li> <li>• <i>Geschwindigkeit des Ansprechens ermittelt anhand PASI-Reduktion getrennt nach PASI 75, PASI 90 und PASI 100.</i></li> </ul> <p>Die statistische Analyse erfolgte für die kontinuierlichen Variablen mittels Kovarianzanalyse mit Termen für Baseline, Gewicht, Region und Behandlung. Fehlende Daten wurden mittels modified Baseline-Observation Carried Forward (mBOCF) imputiert.</p> <p>RR, OR, RD und p-Werte für die binäre Variable wurden mittels logistischer Regression mit Termen für Gewicht, Region und Behandlung, bestimmt. Fehlende Daten wurden mittels NRI imputiert.</p> <p><b>Für die Ableitung des Zusatznutzens wurde die Auswertung für den Anteil der Patienten mit einer PASI-Reduktion (PASI 75, PASI 90, PASI 100) in Woche 24 herangezogen.</b></p>
<p>mBOCF: modified Baseline-Observation Carried Forward; ITT: Intention to Treat; NRI: Non-Responder Imputation; OR: Odds Ratio; 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
IXORA-S	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene war niedrig. Die Erhebung des Endpunkts erfolgte verblindet. 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 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 der ITT Population ist in Tabelle 4-18 dargestellt.

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

Studie Zielgröße Endpunkt	IXE (N = 136)			UST (N = 166)			IXE vs. UST
	Baseline N'	Wo 24 N'	$\Delta$	Baseline N'	Wo 24 N'	$\Delta$	Differenz $\Delta$ [95% KI] p-Wert <sup>a</sup>
	MW (SD)	MW (SD)	LS Mean (SE) <sup>a</sup>	MW (SD)	MW (SD)	LS Mean (SE) <sup>a</sup>	Hedges' g [95% KI]
<b>IXORA-S</b>							
<b>Morbidität: Veränderung des PASI Scores von Baseline bis Woche 24</b>							
PASI Score	136 19,94 (8,15)	134 1,16 (2,88)	-18,40 (0,44)	166 19,82 (9,02)	165 2,95 (5,48)	-16,61 (0,40)	-1,79 [-2,81; -0,77] < 0,001 -0,35 [-0,58; -0,12]
IXE: Ixekizumab; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares; 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; UST: Ustekinumab; Wo: Woche.							
<sup>a</sup> LS Mean, SE und p-Wert wurden mittels Kovarianzanalyse mit Termen für Baseline, Gewicht, Region und Behandlung bestimmt. Fehlende Daten wurden mittels modified Baseline-Observation Carried Forward (mBOCF) imputiert. $\Delta$ entspricht der mittleren Veränderung gegenüber Baseline; Differenz $\Delta$ entspricht dem Behandlungsarm-Unterschied.							

Zu Baseline war der mittlere (SD) PASI Score in beiden Behandlungsarmen vergleichbar (IXE-Arm: 19,94 [8,15]; UST-Arm: 19,82 [9,02]).

Von Baseline bis Woche 24 nahm unter Ixekizumab der mittlere PASI Score statistisch signifikant stärker ab als unter Ustekinumab. Im IXE-Arm betrug die mittlere (SE) Veränderung des PASI Scores gegenüber Baseline -18,40 (0,44) im Vergleich zu -16,61 (0,40) im UST-Arm (Differenz  $\Delta$  = -1,79; 95% KI [-2,81; -0,77];  $p < 0,001$ ).

### Anteil der Patienten mit einer PASI-Reduktion in Woche 24

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

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 IXORA-S mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population)

Studie Zielgröße Endpunkt	IXE	UST	IXE vs. UST		
	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)	RR [95% KI] p-Wert <sup>a</sup>	OR [95% KI] p-Wert <sup>a</sup>	RD [95% KI] p-Wert <sup>a</sup>
<b>IXORA-S</b>					
<b>Morbidität: Anteil der Patienten mit einer PASI-Reduktion in Woche 24</b>					
PASI 75	124/136 (91,18)	136/166 (81,93)	1,12 [1,02; 1,22] 0,015	2,50 [0,66; 4,34] 0,110	0,10 [0,02; 0,17] 0,009
PASI 90	113/136 (83,09)	98/166 (59,04)	1,42 [1,21; 1,63] < 0,001	3,64 [1,60; 5,67] 0,011	0,25 [0,15; 0,35] < 0,001
PASI 100	67/136 (49,26)	39/166 (23,49)	2,20 [1,46; 2,95] 0,001	3,39 [1,66; 5,11] 0,006	0,27 [0,16; 0,38] < 0,001
IXE: Ixekizumab; KI: Konfidenzintervall; 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; UST: Ustekinumab.					
<sup>a</sup> RR, OR, RD und p-Werte wurden mittels logistischer Regression mit Termen für Gewicht, geografische Region und Behandlung bestimmt. Fehlende Daten wurden mittels Non-Responder Imputation (NRI) imputiert.					

In Woche 24 waren die Anteile der Patienten mit Erreichen eines PASI 75, PASI 90 und PASI 100 im IXE-Arm jeweils statistisch signifikant höher im Vergleich zum UST-Arm (PASI 75: 91,18% vs. 81,93%; RR = 1,12; 95% KI [1,02; 1,22]; p = 0,015; PASI 90: 83,09% vs. 59,04%; RR = 1,42; 95% KI [1,21; 1,63]; p < 0,001; PASI 100: 49,26% vs. 23,49%; RR = 2,20; 95% KI [1,46; 2,95]; p = 0,001).

Damit zeigte sich für das Erreichen eines PASI 75, 90 und 100 ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Ixekizumab im Vergleich zu Ustekinumab.

### Geschwindigkeit des Ansprechens ermittelt anhand der PASI-Reduktion getrennt nach PASI 75, PASI 90 und PASI 100

Eine graphische Darstellung der Geschwindigkeit des Ansprechens bezüglich PASI 75, 90 und 100 findet sich in Abbildung 4-3.

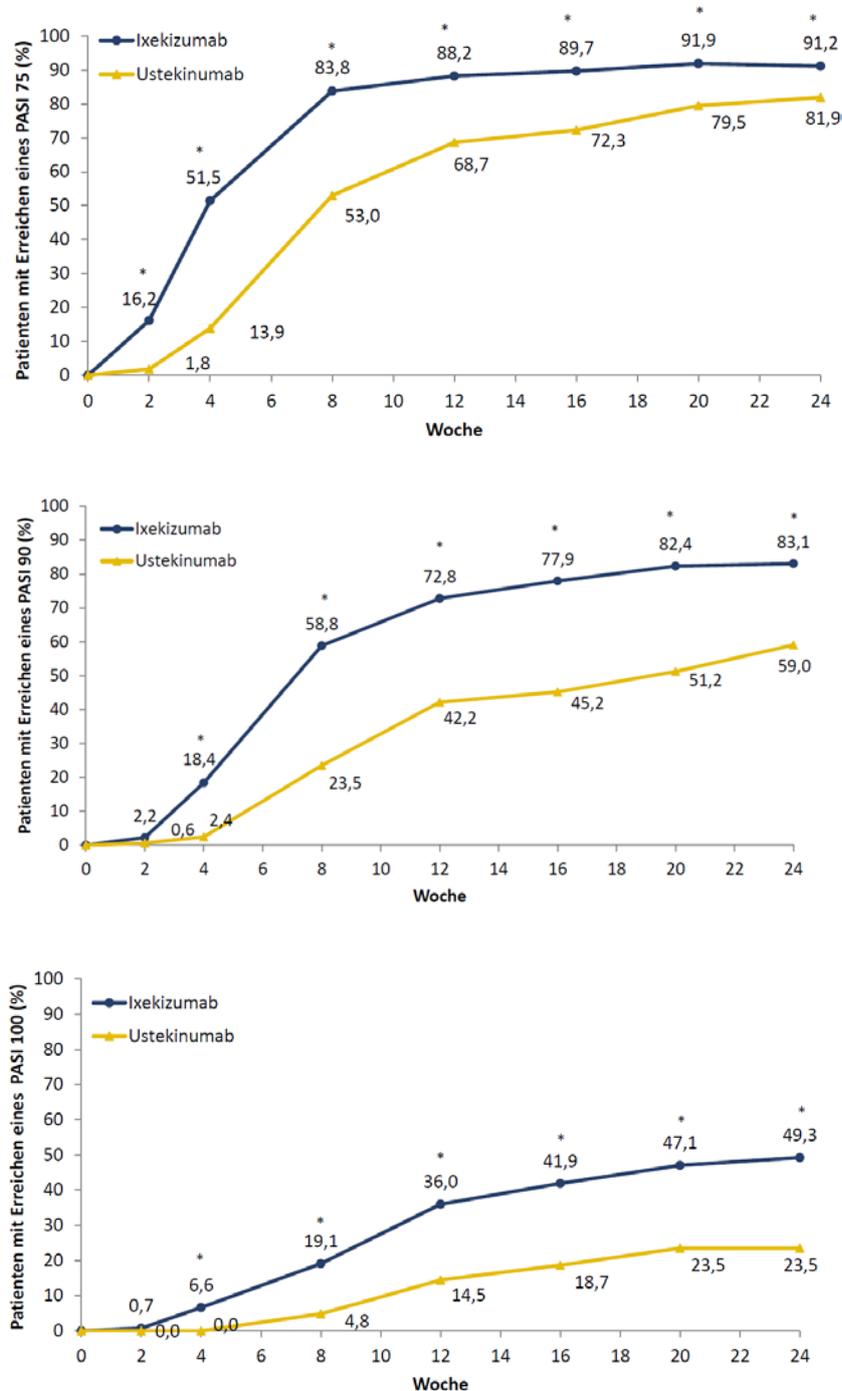


Abbildung 4-3: Erreichen eines PASI 75, 90 und 100 im Zeitverlauf  
Die Prozentwerte sind bezogen auf die ITT Population [9].

Bereits in Woche 2 bzw. in Woche 4 zeigte sich für das Erreichen eines PASI 75 bzw. PASI 90 und 100 jeweils ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Ixekizumab gegenüber Ustekinumab.

*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.*

Durch die in Abschnitt 4.2.3 beschriebene Informationsbeschaffung wurde für das in diesem Modul dargestellte Teilanwendungsgebiet nur eine relevante RCT (IXORA-S) 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 4-20: Operationalisierung von betroffener Körperoberfläche (BSA)

Studie	Operationalisierung
IXORA-S	<p>Die betroffene Körperoberfläche (BSA) ist eine Methode zur Bestimmung des Schweregrads der Psoriasis. 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 der 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 4-21.</p> <p>Die BSA wurde gemäß Studienprotokoll zu folgenden Messzeitpunkten bestimmt: Screening (Studientag -35 bis -4 Tage), Baseline (Woche 0; Studientag 1), Woche 2 (Studientag 14 ± 3 Tage), Woche 4 (Studientag 28 ± 3 Tage), Woche 8 (Studientag 56 ± 3 Tage), Woche 12 (84 ± 3 Tage), Woche 16 (Studientag 112 ± 5 Tage), Woche 20 (Studientag 140 ± 5 Tage), Woche 24 (Studientag 168 ± 5 Tage), Woche 28 (196 ± 5 Tage), Woche 32 (224 ± 5 Tage), Woche 36 (Studientag 252 ± 5 Tage), Woche 40 (Studientag 280 ± 5 Tage), Woche 44 (Studientag 308 ± 5 Tage), Woche 48 (Studientag 335 ± 5 Tage), Woche 52 (Studientag 365 ± 5 Tage) und bei vorzeitiger Beendigung der Studie [7].</p> <p>Folgender Endpunkt wird für Patienten in der ITT Population berichtet:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Veränderung des prozentualen Anteils der betroffenen Körperoberfläche (BSA) von Baseline bis Woche 24.</li> </ul> <p>Die statistische Analyse erfolgte mittels ANCOVA mit Termen für Baseline, Gewicht, Region und Behandlung. Fehlende Daten wurden mittels mBOCF imputiert.</p> <p><b>Für die Ableitung des Zusatznutzens wurde die Auswertung der mittleren Veränderung des prozentualen Anteils der betroffenen Körperoberfläche (BSA) in Woche 24 gegenüber Baseline herangezogen.</b></p>
ANCOVA: Analysis of Covariance; BSA: Body Surface Area; ITT: Intention to Treat; mBOCF: modified Baseline-Observation Carried Forward.	

*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 4-21: 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
IXORA-S	niedrig	Ja	ja	ja	ja	niedrig

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

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

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 wurde daher für diesen Endpunkt 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 4-22 dargestellt.

Tabelle 4-22: Ergebnisse für die Veränderung des prozentualen Anteils der betroffenen Körperoberfläche von Baseline bis Woche 24 in RCT IXORA-S mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population)

Studie Zielgröße Endpunkt	IXE (N = 136)			UST (N = 166)			IXE vs. UST Differenz $\Delta$ [95% KI] p-Wert <sup>a</sup> Hedges' g [95% KI]
	Baseline N'	Wo 24 N'	$\Delta$	Baseline N'	Wo 24 N'	$\Delta$	
	MW (SD)	MW (SD)	LS Mean (SE) <sup>a</sup>	MW (SD)	MW (SD)	LS Mean (SE) <sup>a</sup>	
<b>IXORA-S</b>							
<b>Morbidität: Veränderung des prozentualen Anteils der betroffenen Körperoberfläche (BSA) von Baseline bis Woche 24</b>							
Betroffene	136	134		166	165		-2,87 [-4,53; -1,22]
Körperoberfläche (BSA)	26,69 (16,47)	1,99 (4,25)	-24,45 (0,71)	27,52 (16,68)	4,98 (9,16)	-21,58 (0,65)	< 0,001 -0,34 [-0,57; -0,11]
BSA: Body Surface Area; IXE: Ixekizumab; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten in der ITT Population; N': Anzahl der Patienten in der Analyse; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; UST: Ustekinumab; Wo: Woche.							
<sup>a</sup> LS Mean, SE und p-Wert wurden mittels Kovarianzanalyse mit Termen für Baseline, Gewicht, Region und Behandlung bestimmt. Fehlende Daten wurden mittels modified Baseline-Observation Carried Forward (mBOCF) imputiert.							
$\Delta$ entspricht der mittleren Veränderung gegenüber Baseline; Differenz $\Delta$ entspricht dem Behandlungsarm-Unterschied.							

Zu Baseline war der mittlere (SD) prozentuale Anteil der betroffenen Körperoberfläche im IXE- und UST-Arm vergleichbar (26,69% [16,47%] vs. 27,52% [16,68%]).

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

Im IXE-Arm betrug die mittlere (SE) Veränderung -24,45% (0,71%) und im UST-Arm -21,58% (0,65%). Die mittlere Veränderung war unter Ixekizumab statistisch signifikant höher als unter Ustekinumab (Differenz  $\Delta$  = -2,87%; 95% KI [-4,53%; -1,22%];  $p < 0,001$ ).

Die Schätzung des Hedges' g ergab -0,34 (95% KI [-0,57; -0,11]). Da die Spanne des 95% KI den Bereich zwischen -0,2 bis 0,2 teilweise überdeckt, kann ein irrelevanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen nicht ausgeschlossen werden.

*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.*

Im Rahmen der in Abschnitt 4.2.3 beschriebenen Informationsbeschaffung wurde für das in diesem Modul dargestellte Teilanwendungsgebiet nur eine relevante RCT (IXORA-S) 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 4-23: Operationalisierung von Juckreiz (Juckreiz NRS)

Studie	Operationalisierung
IXORA-S	<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 (<math>\geq 4</math> 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 4-24.</p> <p>Die Juckreiz NRS wurde gemäß Studienprotokoll zu folgenden Messzeitpunkten bestimmt: Baseline (Woche 0; Studientag 1), Woche 2 (Studientag <math>14 \pm 3</math> Tage), Woche 4 (<math>28 \pm 3</math> Tage), Woche 8 (<math>56 \pm 3</math> Tage), Woche 12 (<math>84 \pm 3</math> Tage), Woche 16 (<math>112 \pm 5</math> Tage), Woche 20 (<math>140 \pm 5</math> Tage), Woche 24 (<math>168 \pm 5</math> Tage), Woche 28 (<math>196 \pm 5</math> Tage), Woche 32 (<math>224 \pm 5</math> Tage), Woche 36 (<math>252 \pm 5</math> Tage), Woche 40 (<math>280 \pm 5</math> Tage), Woche 44 (<math>308 \pm 5</math> Tage), Woche 48 (<math>335 \pm 5</math> Tage), Woche 52 (<math>365 \pm 5</math> Tage) und bei vorzeitiger Beendigung der Studie [7].</p> <p>Folgender Endpunkt wird 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"> <li>• <i>Veränderung des NRS Scores für Juckreiz von Baseline bis Woche 24.</i></li> </ul> <p>Folgender Endpunkt wurde für Patienten in der Itch NRS Population ausgewertet:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anteil der Patienten mit einer Reduktion des NRS Scores für Juckreiz um <math>\geq 4</math> Punkte in Woche 24.</li> </ul> <p>Die Itch NRS Population wurde definiert als alle Patienten in der ITT Population, die bei Baseline einen Juckreiz NRS Score <math>\geq 4</math> aufwiesen.</p> <p>Die statistische Analyse erfolgte für die kontinuierliche Variable mittels ANCOVA mit Termen für Baseline, Gewicht, Region und Behandlung. Fehlende Daten wurden mittels mBOCF imputiert.</p> <p>RR, OR, RD und p-Werte für binäre Variablen wurden mittels logistischer Regression mit Termen für Gewicht, Region und Behandlung bestimmt. Fehlende Daten wurden mittels Non-Responder Imputation (NRI) imputiert.</p> <p><b>Für die Ableitung des Zusatznutzens wurde die Auswertung des Anteils der Patienten mit einer Reduktion des NRS Scores für Juckreiz <math>\geq 4</math> Punkte in Woche 24 herangezogen.</b></p>
<p>ANCOVA: Analysis of Covariance; ITT: Intention to Treat; mBOCF: modified Baseline-Observation Carried Forward; 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 4-24: 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
IXORA-S	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene war niedrig. Die Erhebung des Endpunkts erfolgte verblindet, da die Patienten keine Kenntnis von der zugeteilten Studienmedikation hatten.

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 zum Juckreiz ermittelt anhand der Juckreiz NRS wurden a priori im CSP definiert.

Die Verzerrungspotenziale für die Endpunkte zum Juckreiz wurden als niedrig 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 4-25 angegeben.

Tabelle 4-25: Ergebnisse für die Rücklaufquote der Juckreiz NRS zu Baseline und in Woche 24 in RCT IXORA-S mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population)

Studie Erhebungszeitpunkt	IXE		UST	
	Anzahl der Studienpatienten (ITT Population)	Patienten mit vollständigem Juckreiz NRS Fragebogen (%)	Anzahl der Studienpatienten (ITT Population)	Patienten mit vollständigem Juckreiz NRS Fragebogen (%)
<b>IXORA-S</b>				
<b>Juckreiz NRS (Rücklaufquote)</b>				
Baseline	136	136 (100)	166	166 (100)
Woche 24	136	129 (94,9)	166	160 (96,4)
ITT: Intention to Treat; IXE: Ixekizumab; NRS: Numeric Rating Scale; UST: Ustekinumab.				
Prozentanteile der Patienten mit vollständigem Fragenbogen beziehen sich auf die ITT Population.				

Die Rücklaufquote der Juckreiz NRS bezogen auf die ITT Population war in beiden Behandlungsarmen vergleichbar und betrug über die beiden Behandlungsarme > 95% zu beiden Erhebungszeitpunkten.

**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 4-26 dargestellt.

Tabelle 4-26: Ergebnisse für die Veränderung des Juckreizes von Baseline bis Woche 24 in RCT IXORA-S mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population)

Studie Zielgröße Endpunkt	IXE (N = 136)			UST (N = 166)			IXE vs. UST Differenz $\Delta$ [95% KI] p-Wert <sup>a</sup> Hedges' g [95% KI]
	Baseline N'	Wo 24 N'	$\Delta$	Baseline N'	Wo 24 N'	$\Delta$	
	MW (SD)	MW (SD)	LS Mean (SE) <sup>a</sup>	MW (SD)	MW (SD)	LS Mean (SE) <sup>a</sup>	
<b>IXORA-S</b>							
<b>Morbidität: Veränderung des NRS Scores für Juckreiz von Baseline bis Woche 24</b>							
Juckreiz (NRS Score)	136 6,35 (2,72)	134 1,40 (2,02)	-4,84 (0,20)	166 6,24 (2,64)	165 1,67 (2,11)	-4,55 (0,18)	-0,29 [-0,74; 0,17] 0,214 -0,13 [-0,35; 0,10]
IXE: Ixekizumab; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares; 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; UST: Ustekinumab; Wo: Woche.							
<sup>a</sup> LS Mean, SE und p-Wert wurden mittels Kovarianzanalyse mit Termen für Baseline, Gewicht, Region und Behandlung bestimmt. Fehlende Daten wurden mittels modified Baseline-Observation Carried Forward (mBOCF) imputiert. $\Delta$ entspricht der mittleren Veränderung gegenüber Baseline; Differenz $\Delta$ entspricht dem Behandlungsarm-Unterschied.							

Der mittlere (SD) NRS Score für Juckreiz zu Baseline war in beiden Behandlungsarmen vergleichbar mit 6,35 (2,72) im IXE-Arm und 6,24 (2,64) im UST-Arm.

Von Baseline bis Woche 24 war in beiden Behandlungsarmen eine Reduktion des mittleren Juckreiz NRS Scores zu beobachten: Die mittlere (SE) Veränderung des Juckreiz NRS Scores gegenüber Baseline betrug -4,84 (0,20) im IXE-Arm im Vergleich zu -4,55 (0,18) im UST-Arm. Die mittlere Veränderung war in beiden Behandlungsarmen vergleichbar (Differenz  $\Delta$  = -0,29, 95% KI [-0,74; 0,17]; p = 0,214).

### Anteil der Patienten mit einer Reduktion des NRS Scores für Juckreiz um $\geq 4$ Punkte in Woche 24

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

Die Itch NRS Population bestand aus 110 Patienten im IXE-Arm und 136 Patienten im UST-Arm.

Der Anteil der Patienten in der Itch NRS Population mit einer Reduktion des NRS Scores für Juckreiz um  $\geq 4$  Punkte in Woche 24 ist in Tabelle 4-27 dargestellt.

Tabelle 4-27: Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit einer Reduktion des Juckreizes um  $\geq 4$  Punkte in Woche 24 in RCT IXORA-S mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Itch NRS Population<sup>a</sup>)

Studie Zielgröße Endpunkt	IXE	UST	IXE vs. UST		
	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)	RR [95% KI] p-Wert <sup>b</sup>	OR [95% KI] p-Wert <sup>b</sup>	RD [95% KI] p-Wert <sup>b</sup>
<b>IXORA-S</b>					
<b>Morbidität: Anteil der Patienten mit einer Reduktion des NRS Scores für Juckreiz um <math>\geq 4</math> Punkte in Woche 24</b>					
Reduktion des Juckreizes (NRS Score) <sup>c</sup>	94/110 (85,45)	98/136 (72,06)	1,18 [1,03; 1,34] 0,018	2,29 [0,79; 3,79] 0,090	0,13 [0,03; 0,23] 0,009
IXE: Ixekizumab; KI: Konfidenzintervall; 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; UST: Ustekinumab.					
<sup>a</sup> Itch NRS Population definiert als Patienten in der ITT Population mit einem Juckreiz NRS Score $\geq 4$ bei Baseline.					
<sup>b</sup> RR, OR, RD und p-Wert wurden mittels logistischer Regression mit Termen für Gewicht, geografische Region und Behandlung bestimmt. Fehlende Daten wurden mittels Non-Responder Imputation (NRI) imputiert.					
<sup>c</sup> Reduktion ist definiert als eine Verbesserung um $\geq 4$ Punkte auf der Juckreiz NRS Skala gegenüber Baseline.					

In Woche 24 war der Anteil der Patienten, die gegenüber Baseline eine Reduktion des NRS Scores für Juckreiz um  $\geq 4$  Punkte zeigten, im IXE-Arm statistisch signifikant größer als im UST-Arm (85,45% vs. 72,06%; RR = 1,18; 95% KI [1,03; 1,34]; p = 0,018).

Damit ergab sich unter Ixekizumab ein statistisch signifikanter Vorteil für eine Verringerung des Juckreizes im Vergleich zu Ustekinumab.

*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.*

Im Rahmen der in Abschnitt 4.2.3 beschriebenen Informationsbeschaffung wurde für das in diesem Modul dargestellte Teilanwendungsgebiet nur eine relevante RCT (IXORA-S) 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 4-28: Operationalisierung von Hautschmerzen (Hautschmerzen VAS)

Studie	Operationalisierung
IXORA-S	<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 4-29.</p> <p>Die Hautschmerzen VAS wurde gemäß Studienprotokoll zu folgenden Messzeitpunkten bestimmt: Baseline (Woche 0; Studientag 1), Woche 2 (Studientag 14 ± 3 Tage), Woche 4 (28 ± 3 Tage), Woche 8 (56 ± 3 Tage), Woche 12 (84 ± 3 Tage), Woche 16 (112 ± 5 Tage), Woche 20 (140 ± 5 Tage), Woche 24 (168 ± 5 Tage), Woche 28 (196 ± 5 Tage), Woche 32 (224 ± 5 Tage), Woche 36 (252 ± 5 Tage), Woche 40 (280 ± 5 Tage), Woche 44 (308 ± 5 Tage), Woche 48 (335 ± 5 Tage), Woche 52 (365 ± 5 Tage) und bei vorzeitiger Beendigung der Studie [7].</p> <p>Folgender Endpunkt wird für Patienten in der ITT Population berichtet:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Veränderung des VAS Scores für Hautschmerzen von Baseline bis Woche 24.</li> </ul> <p>Die statistische Analyse erfolgte für die kontinuierliche Variable mittels Kovarianzanalyse (ANCOVA) mit Termen für Baseline, Gewicht, geografische Region und Behandlung. Fehlende Daten wurden mittels mBOCF imputiert.</p> <p><b>Für die Ableitung des Zusatznutzens wurde die Auswertung der mittleren Veränderung des VAS Scores für Hautschmerzen in Woche 24 gegenüber Baseline herangezogen.</b></p>
ANCOVA: Analysis of Covariance; ITT: Intention to Treat; mBOCF: modified Baseline-Observation Carried Forward; VAS: visuelle Analogskala.	

*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 4-29: 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
IXORA-S	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene war niedrig. Die Erhebung des Endpunkts erfolgte verblindet, da die Patienten keine Kenntnis von der zugeteilten Studienmedikation hatten.

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 Hautschmerzen mittels Hautschmerzen VAS wurden a priori im CSP definiert.

Aufgrund des doppelblinden Studiendesigns wurde das Verzerrungspotenzial als niedrig 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 4-30 angegeben.

Tabelle 4-30: Ergebnisse für die Rücklaufquote der Hautschmerzen VAS zu Baseline und in Woche 24 in RCT IXORA-S mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population)

Studie Erhebungszeitpunkt	IXE		UST	
	Anzahl der Studienpatienten (ITT Population)	Patienten mit vollständigem Hautschmerzen VAS Fragebogen (%)	Anzahl der Studienpatienten (ITT Population)	Patienten mit vollständigem Hautschmerzen VAS Fragebogen (%)
<b>IXORA-S</b>				
<b>Hautschmerzen VAS (Rücklaufquote)</b>				
Baseline	136	136 (100)	166	166 (100)
Woche 24	136	129 (94,9)	166	160 (96,4)
ITT: Intention to Treat; IXE: Ixekizumab; UST: Ustekinumab; VAS: visuelle Analogskala.				
Prozentanteile der Patienten mit vollständigem Fragebogen beziehen sich auf die ITT Population.				

Die Rücklaufquote der Hautschmerzen VAS bezogen auf die ITT Population war in beiden Behandlungsarmen vergleichbar und betrug über die beiden Behandlungsarme > 95% zu beiden Erhebungszeitpunkten.

### 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 4-31 dargestellt.

Tabelle 4-31: Ergebnisse für die Veränderung der Hautschmerzen von Baseline bis Woche 24 in RCT IXORA-S mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population)

Studie Zielgröße Endpunkt	IXE (N = 136)			UST (N = 166)			IXE vs. UST
	Baseline	Wo 24	Δ	Baseline	Wo 24	Δ	Differenz Δ
	N' MW (SD)	N' MW (SD)	LS Mean (SE) <sup>a</sup>	N' MW (SD)	N' MW (SD)	LS Mean (SE) <sup>a</sup>	[95% KI] p-Wert <sup>a</sup> Hedges' g [95% KI]
<b>IXORA-S</b>							
<b>Morbidität: Veränderung des VAS Scores für Hautschmerzen von Baseline bis Woche 24</b>							
Hautschmerzen (VAS Score)	136 42,90 (33,27)	134 7,19 (16,66)	-33,60 (1,45)	166 39,43 (30,77)	165 8,33 (14,45)	-31,95 (1,34)	-1,65 [-5,04; 1,74] 0,340 -0,10 [-0,32; 0,13]
IXE: Ixekizumab; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten in der ITT Population; N': Anzahl der Patienten in der Analyse; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; UST: Ustekinumab; VAS: visuelle Analogskala; Wo: Woche.							
<sup>a</sup> LS Mean, SE und p-Wert wurden mittels Kovarianzanalyse mit Termen für Baseline, Gewicht, Region 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 beiden Behandlungsarmen vergleichbar (IXE-Arm: 42,90 [33,27]; UST-Arm: 39,43 [30,77]).

Von Baseline bis Woche 24 zeigte sich in beiden Behandlungsarmen eine vergleichbare Reduktion des mittleren VAS Scores für Hautschmerzen: Im IXE-Arm betrug die mittlere (SE) Veränderung des VAS Scores für Hautschmerzen gegenüber Baseline -33,60 (1,45) im Vergleich zu -31,95 (1,34) im UST-Arm (Differenz Δ = -1,65; 95% KI [-5,04; 1,74]; p = 0,340).

*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.*

Im Rahmen der in Abschnitt 4.2.3 beschriebenen Informationsbeschaffung wurde für das in diesem Modul dargestellte Teilanwendungsgebiet nur eine relevante RCT (IXORA-S) 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 4-32: Operationalisierung von Gesichts- und Hals-Beteiligung

Studie	Operationalisierung
IXORA-S	<p>Das Vorliegen einer Psoriasis im Bereich des Gesichts und/oder des Halses wurde im Rahmen der Erhebung des prozentualen Anteils der betroffenen Körperoberfläche (BSA) durch den Prüfarzt mittels binärer Frage („Weist der Patient eine sichtbare Psoriasis in Gesicht/Hals auf?“ [ja/nein]) bewertet [7, 8]. Die kategorialen Variablen wurden wie folgt definiert [8]:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>eine Verbesserung wurde definiert, wenn zu Baseline mit „ja“ geantwortet wurde und bei der Analyse-relevanten Visite mit „nein“;</li> <li>bei zwei gleichen Antworten zu Baseline und zu Post-Baseline Visite zeigte sich keine Veränderung der Psoriasis im Bereich des Gesichts und/oder Halses.</li> </ul> <p>Für weitere Details zur Gesichts- und Halsbeteiligung, siehe Abschnitt 4.2.5.2. Für weitere Details zum Verzerrungspotenzial, siehe Tabelle 4-33.</p> <p>Das Vorliegen einer Psoriasis im Bereich des Gesichts und/oder des Halses wurde gemäß Studienprotokoll zu folgenden Messzeitpunkten bestimmt: Screening (Studientag -35 bis -4 Tage), Baseline (Woche 0; Studientag 1), Woche 2 (Studientag 14 ± 3 Tage), Woche 4 (28 ± 3 Tage), Woche 8 (56 ± 3 Tage), Woche 12 (84 ± 3 Tage), Woche 16 (112 ± 5 Tage), Woche 20 (140 ± 5 Tage), Woche 24 (168 ± 5 Tage), Woche 28 (196 ± 5 Tage), Woche 32 (224 ± 5 Tage), Woche 36 (252 ± 5 Tage), Woche 40 (280 ± 5 Tage), Woche 44 (308 ± 5 Tage), Woche 48 (335 ± 5 Tage), Woche 52 (365 ± 5 Tage) und bei vorzeitiger Beendigung der Studie [7].</p> <p>Folgender Endpunkt wird für Patienten in der Face/Neck Ps Population berichtet:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Anteil der Patienten mit Erreichen einer Erscheinungsfreiheit von Gesicht und Hals in Woche 24.</li> </ul> <p>Die Face/Neck Ps Population wurde definiert als alle Patienten in der ITT Population, die eine sichtbare Psoriasis in Gesicht und/oder am Hals bei Baseline aufwiesen.</p> <p>Dargestellt wurde der Anteil an Patienten mit Gesichts- und Hals-Beteiligung zu Baseline, die in Woche 24 keine klinischen Anzeichen mehr in diesem Bereich aufwiesen.</p> <p>RR, OR, RD und p-Wert wurden mittels logistischer Regression mit Termen für Gewicht, geografische Region und Behandlung bestimmt. Fehlende Daten wurden mittels NRI imputiert.</p> <p><b>Für die Ableitung des Zusatznutzens wurde die Auswertung des Anteils der Patienten mit Erreichen einer Erscheinungsfreiheit von Gesicht und Hals in Woche 24 herangezogen.</b></p>
BSA: Body Surface Area; ITT: Intention to Treat; NRI: Non-Responder Imputation.	

*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 4-33: 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
IXORA-S	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

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

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 Gesichts- und Hals-Beteiligung wurden a priori im CSP definiert.

Das Verzerrungspotenzial 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 62 Patienten im IXE-Arm und 87 Patienten im UST-Arm.

Der Anteil der Patienten in der Face/Neck Ps Population mit Erreichen einer Erscheinungsfreiheit von Gesicht und Hals in Woche 24 ist in Tabelle 4-34 dargestellt.

Tabelle 4-34: Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit Erreichen einer Erscheinungsfreiheit von Gesicht und Hals in Woche 24 in RCT IXORA-S mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Face/Neck Ps Population<sup>a</sup>)

Studie Zielgröße Endpunkt	IXE	UST	IXE vs. UST		
	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)	RR [95% KI] p-Wert <sup>b</sup>	OR [95% KI] p-Wert <sup>b</sup>	RD [95% KI] p-Wert <sup>b</sup>
<b>IXORA-S</b>					
<b>Morbidität: Anteil der Patienten mit Erreichen einer Erscheinungsfreiheit von Gesicht und Hals in Woche 24</b>					
Erreichen einer Erscheinungsfreiheit von Gesicht und Hals <sup>c</sup>	53/62 (85,48)	68/87 (78,16)	1,09 [0,93; 1,24] 0,272	1,67 [0,15; 3,19] 0,384	0,07 [-0,05; 0,19] 0,252
IXE: Ixekizumab; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko; UST: Ustekinumab.					
<sup>a</sup> Face/Neck Ps Population definiert als Patienten in der ITT Population mit sichtbarer Psoriasis in Gesicht und/oder am Hals bei Baseline.					
<sup>b</sup> RR, OR, RD und p-Wert wurden mittels logistischer Regression mit Termen für Gewicht, geografische Region und Behandlung bestimmt. Fehlende Daten wurden mittels Non-Responder Imputation (NRI) imputiert.					
<sup>c</sup> Erreichen einer Erscheinungsfreiheit definiert als sichtbare Psoriasis bei Baseline und keine sichtbare Psoriasis in Woche 24 in Gesicht und/oder am Hals.					

In der Face/Neck Ps Population war in Woche 24 der Anteil der Patienten mit Erreichen einer Erscheinungsfreiheit von Gesicht und Hals im IXE-Arm numerisch größer als im UST-Arm (85,48% vs. 78,16%; RR = 1,09; 95% KI [0,93; 1,24]), ohne statistische Signifikanz zu erreichen (p = 0,272).

*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.*

Im Rahmen der in Abschnitt 4.2.3 beschriebenen Informationsbeschaffung wurde für das in diesem Modul dargestellte Teilanwendungsgebiet nur eine relevante RCT (IXORA-S) 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 4-35: Operationalisierung von Beteiligung des Genitalbereichs

Studie	Operationalisierung
IXORA-S	<p>Das Vorliegen einer Psoriasis im Genitalbereich wurde im Rahmen der Erhebung des prozentualen Anteils der betroffenen Körperoberfläche (BSA) durch einen Prüfarzt mittels binärer Frage („Weist der Patient Psoriasis im Genitalbereich auf?“ [ja/nein]) bewertet [7, 8]. Die kategorialen Variablen wurden wie folgt definiert [8]:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>eine Verbesserung wurde definiert, wenn zu Baseline mit „ja“ geantwortet wurde und bei der Analyse-relevanten Visite mit „nein“;</li> <li>bei zwei gleichen Antworten zu Baseline und zu Post-Baseline Visite zeigte sich keine Veränderung der Psoriasis im Genitalbereich.</li> </ul> <p>Für weitere Details zur Beteiligung des Genitalbereichs, siehe Abschnitt 4.2.5.2. Für weitere Details zum Verzerrungspotenzial, siehe Tabelle 4-36.</p> <p>Das Vorliegen einer Psoriasis im Genitalbereich wurde gemäß Studienprotokoll zu folgenden Messzeitpunkten bestimmt: Screening (Studientag -35 bis -4 Tage), Baseline (Woche 0; Studientag 1), Woche 2 (Studientag 14 ± 3 Tage), Woche 4 (28 ± 3 Tage), Woche 8 (56 ± 3 Tage), Woche 12 (84 ± 3 Tage), Woche 16 (112 ± 5 Tage), Woche 20 (140 ± 5 Tage), Woche 24 (168 ± 5 Tage), Woche 28 (196 ± 5 Tage), Woche 32 (224 ± 5 Tage), Woche 36 (252 ± 5 Tage), Woche 40 (280 ± 5 Tage), Woche 44 (308 ± 5 Tage), Woche 48 (335 ± 5 Tage), Woche 52 (365 ± 5 Tage) und bei vorzeitiger Beendigung der Studie [7].</p> <p>Folgender Endpunkt wird für Patienten in der Genital Ps Population berichtet:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Anteil der Patienten mit Erreichen einer Erscheinungsfreiheit im Genitalbereich in Woche 24.</li> </ul> <p>Die Genital Ps Population wurde definiert als alle Patienten in der ITT Population, die Psoriasis im Genitalbereich bei Baseline aufwiesen.</p> <p>Dargestellt wurde der Anteil an Patienten mit Genitalbeteiligung zur Baseline, die in Woche 24 keine klinischen Anzeichen mehr in diesem Bereich aufwiesen.</p> <p>RR, OR, RD und p-Wert wurden mittels logistischer Regression mit Termen für Gewicht, geografische Region und Behandlung bestimmt. Fehlende Daten wurden mittels NRI imputiert.</p> <p><b>Für die Ableitung des Zusatznutzens wurde die Auswertung des Anteils der Patienten mit Erreichen einer Erscheinungsfreiheit im Genitalbereich in Woche 24 herangezogen.</b></p>
BSA: Body Surface Area; ITT: Intention to Treat; NRI: Non-Responder Imputation.	

*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 4-36: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt zur 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
IXORA-S	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

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

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 Beteiligung des Genitalbereichs wurden a priori im CSP definiert.

Das Verzerrungspotenzial 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 41 Patienten im IXE-Arm und 65 Patienten im UST-Arm.

Der Anteil der Patienten in der Genital Ps Population mit Erreichen einer Erscheinungsfreiheit im Genitalbereich in Woche 24 ist in Tabelle 4-37 dargestellt.

Tabelle 4-37: Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit Erreichen einer Erscheinungsfreiheit im Genitalbereich in Woche 24 in RCT IXORA-S mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Genital Ps Population<sup>a</sup>)

Studie Zielgröße Endpunkt	IXE	UST	IXE vs. UST		
	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)	RR [95% KI] p-Wert <sup>b</sup>	OR [95% KI] p-Wert <sup>b</sup>	RD [95% KI] p-Wert <sup>b</sup>
<b>IXORA-S</b>					
<b>Morbidität: Anteil der Patienten mit Erreichen einer Erscheinungsfreiheit im Genitalbereich in Woche 24</b>					
Erreichen einer Erscheinungsfreiheit im Genitalbereich <sup>c</sup>	37/41 (90,24)	54/65 (83,08)	1,08 [0,93; 1,24] 0,288	1,92 [0,00 <sup>*</sup> ; 4,33] 0,447	0,07 [-0,06; 0,20] 0,269
IXE: Ixekizumab; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko; UST: Ustekinumab.					
<sup>a</sup> Genital Ps Population definiert als Patienten in der ITT Population mit Psoriasis im Genitalbereich bei Baseline.					
<sup>b</sup> RR, OR, RD und p-Wert wurden mittels logistischer Regression mit Termen für Gewicht, geographische Region und Behandlung bestimmt. Fehlende Daten wurden mittels Non-Responder Imputation (NRI) imputiert.					
<sup>c</sup> Erreichen einer Erscheinungsfreiheit definiert als Psoriasis bei Baseline und keine sichtbare Psoriasis in Woche 24 im Genitalbereich.					
*Konfidenzintervall wurde wegen eines numerischen Artefaktes der Delta-Methode auf gültigen Bereich korrigiert.					

In der Genital Ps Population war in Woche 24 der Anteil der Patienten mit Erreichen einer Erscheinungsfreiheit im Genitalbereich im IXE-Arm numerisch größer als im UST-Arm (90,24% vs. 83,08%; RR = 1,08; 95% KI [0,93; 1,24]), wobei der Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen nicht statistisch signifikant war (p = 0,288).

*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.*

Im Rahmen der in Abschnitt 4.2.3 beschriebenen Informationsbeschaffung wurde für das in diesem Modul dargestellte Teilanwendungsgebiet nur eine relevante RCT (IXORA-S) 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 Psoriasis Severity Index (NAPSI) – RCT

Tabelle 4-38: Operationalisierung von Psoriatische Nagelbeteiligung (NAPSI Score)

Studie	Operationalisierung
IXORA-S	<p>Der Nail Psoriasis Severity Index (NAPSI) ist ein numerisches, verlässliches und objektives Instrument zur Bewertung des Schweregrads einer Nagel-Psoriasis (Nagelmatrix und Nagelbett). In der vorliegenden IXORA-S Studie wurde ausschließlich die Beteiligung der Fingernägel bewertet. Der Wertebereich des NAPSI für die Bewertung der Fingernägel bewegt sich zwischen 0 und 80 Punkten. Ein niedriger Punktwert spiegelt eine geringere Nagelbeteiligung wider. Demzufolge entspricht eine Abnahme der Punktzahl einer Verbesserung des Schweregrads der Fingernagel-Psoriasis.</p> <p>Für weitere Details zum NAPSI Score, siehe Abschnitt 4.2.5.2.</p> <p>Für weitere Details zum Verzerrungspotenzial, siehe Tabelle 4-39.</p> <p>Der NAPSI wurde gemäß Studienprotokoll zu folgenden Messzeitpunkten bestimmt: Screening (Studientag -35 bis -4 Tage), Baseline (Woche 0; Studientag 1), Woche 2 (Studientag 14 ± 3 Tage), Woche 4 (28 ± 3 Tage), Woche 8 (56 ± 3 Tage), Woche 12 (84 ± 3 Tage), Woche 16 (112 ± 5 Tage), Woche 20 (140 ± 5 Tage), Woche 24 (168 ± 5 Tage), Woche 28 (196 ± 5 Tage), Woche 32 (224 ± 5 Tage), Woche 36 (252 ± 5 Tage), Woche 40 (280 ± 5 Tage), Woche 44 (308 ± 5 Tage), Woche 48 (335 ± 5 Tage), Woche 52 (365 ± 5 Tage) und bei vorzeitiger Beendigung der Studie [7].</p> <p>Folgende Endpunkte werden für Patienten in der Nail Ps Population berichtet:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Veränderung des NAPSI Scores für psoriatische Nagelbeteiligung von Baseline bis Woche 24</li> <li>• Anteil der Patienten mit Erreichen eines NAPSI Score = 0 für psoriatische Nagelbeteiligung in Woche 24</li> </ul> <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 Kovarianzanalyse (ANCOVA) mit Termen für Baseline, Gewicht, geografische Region und Behandlung. Fehlende Daten wurden mittels mBOCF imputiert.</p> <p>RR, OR, RD und p-Werte für die binäre Variable wurden mittels logistischer Regression mit Termen für Gewicht, geografische Region und Behandlung bestimmt. Fehlende Daten wurden mittels NRI imputiert.</p> <p><b>Für die Ableitung des Zusatznutzens wurde die Auswertung der mittleren Veränderung des NAPSI Scores für psoriatische Nagelbeteiligung in Woche 24 gegenüber Baseline sowie des Anteils der Patienten mit Erreichen eines NAPSI Score = 0 für psoriatische Nagelbeteiligung in Woche 24 herangezogen.</b></p>
<p>ANCOVA: Analysis of Covariance; ITT: Intention to Treat; mBOCF: modified Baseline-Observation Carried Forward; NAPSI: Nail Psoriasis Severity Index; 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 4-39: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkte zur psoriatischen Nagelbeteiligung (NAPSI) 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
IXORA-S	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

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

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 psoriatischen Nagelbeteiligung (NAPSI) wurden a priori im CSP definiert.

Das Verzerrungspotenzial für die Endpunkte zur psoriatischen Nagelbeteiligung ermittelt anhand des NAPSI 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 NAPSİ Scores für psoriatische Nagelbeteiligung von Baseline bis Woche 24

Diese Analyse wurde für alle Patienten in der ITT Population mit psoriatischer Nagelbeteiligung entsprechend klinischer Beurteilung zu Baseline durchgeführt (Nail Ps Population).

Die Nail Ps Population umfasste 84 Patienten im IXE-Arm sowie 105 Patienten im UST-Arm.

Die Veränderung des NAPSİ Scores für psoriatische Nagelbeteiligung von Baseline bis Woche 24 bei Patienten in der Nail Ps Population ist in Tabelle 4-40 dargestellt.

Tabelle 4-40: Ergebnisse für die Veränderung der psoriatischen Nagelbeteiligung von Baseline bis Woche 24 in RCT IXORA-S mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Nail Ps Population<sup>a</sup>)

Studie Zielgröße Endpunkt	IXE (N = 84)			UST (N = 105)			IXE vs. UST Differenz Δ [95% KI] p-Wert <sup>b</sup> Hedges' g [95% KI]
	Baseline N'	Wo 24 N'	Δ	Baseline N'	Wo 24 N'	Δ	
	MW (SD)	MW (SD)	LS Mean (SE) <sup>b</sup>	MW (SD)	MW (SD)	LS Mean (SE) <sup>b</sup>	
<b>IXORA-S</b>							
<b>Morbidität: Veränderung des NAPSİ Scores für psoriatische Nagelbeteiligung von Baseline bis Woche 24</b>							
Psoriatische Nagel- beteiligung (NAPSİ Score)	84 28,29 (19,92)	84 5,94 (9,32)	-19,92 (1,23)	105 24,81 (20,03)	102 11,82 (13,15)	-13,22 (1,12)	-6,70 [-9,56; -3,84] < 0,001 -0,59 [-0,89; -0,30]
IXE: Ixekizumab; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten in der Nail Ps Population <sup>a</sup> ; N': Anzahl der Patienten in der Analyse; NAPSİ: Nail Psoriasis Severity Index; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; UST: Ustekinumab; Wo: Woche.							
<sup>a</sup> Nail Ps Population definiert als Patienten in der ITT Population mit psoriatischer Nagelbeteiligung entsprechend klinischer Beurteilung zu Baseline.							
<sup>b</sup> LS Mean, SE und p-Wert wurde mittels Kovarianzanalyse mit Termen für Baseline, Gewicht, Region 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) NAPSİ Score zu Baseline war im IXE- und UST-Arm vergleichbar (28,29 [19,92] bzw. 24,81 [20,03]).

Von Baseline bis Woche 24 zeigte sich in beiden Behandlungsarmen eine Abnahme des mittleren NAPSİ Scores für die psoriatische Nagelbeteiligung gegenüber Baseline: Im

IXE-Arm betrug die mittlere (SE) Veränderung -19,92 (1,23) im Vergleich zu -13,22 (1,12) im UST-Arm. Die mittlere Veränderung war unter Ixekizumab statistisch signifikant größer als unter Ustekinumab (Differenz  $\Delta = -6,70$ ; 95% KI [-9,56; -3,84];  $p < 0,001$ ).

Die Schätzung des Hedges' g ergab -0,59 (95% KI [-0,89; -0,30]). Da die Spanne des 95% KI den Bereich zwischen -0,2 bis 0,2 nicht überdeckt, liegt ein relevanter Behandlungsarm-Unterschied zugunsten von Ixekizumab vor [6].

Somit reduzierte sich unter Ixekizumab der mittlere NAPSIScore für psoriatische Nagelbeteiligung von Baseline bis Woche 24 statistisch signifikant stärker als unter Ustekinumab.

### Anteil der Patienten mit einem NAPSIScore = 0 für psoriatische Nagelbeteiligung in Woche 24

Der Anteil der Patienten in der Nail Ps Population mit Erreichen eines NAPSIScore = 0 in Woche 24 ist in Tabelle 4-41 dargestellt.

Tabelle 4-41: Ergebnisse für den Anteil der Patienten ohne psoriatische Nagelbeteiligung zu Baseline und in Woche 24 in RCT IXORA-S mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Nail Ps Population<sup>a</sup>)

Studie Zielgröße Endpunkt	IXE	UST	IXE vs. UST		
	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)	RR [95% KI] p-Wert <sup>b</sup>	OR [95% KI] p-Wert <sup>b</sup>	RD [95% KI] p-Wert <sup>b</sup>
<b>IXORA-S</b>					
<b>Morbidität: Anteil der Patienten mit Erreichen eines NAPSIScore = 0 für psoriatische Nagelbeteiligung in Woche 24</b>					
Woche 24	41/80 (48,81)	24/97 (22,86)	2,28 [1,27; 3,29] 0,012	3,46 [1,21; 5,72] 0,031	0,27 [0,13; 0,41] < 0,001
IXE: Ixekizumab; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NAPSIScore: Nail Psoriasis Severity Index; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko; UST: Ustekinumab.					
<sup>a</sup> Nail Ps Population definiert als Patienten in der ITT Population mit psoriatischer Nagelbeteiligung entsprechend klinischer Beurteilung zu Baseline.					
<sup>b</sup> RR, OR, RD und p-Wert wurden mittels logistischer Regression mit Termen für Gewicht, geografische Region und Behandlung bestimmt. Fehlende Daten wurden mittels Non-Responder Imputation (NRI) imputiert.					

In der Nail Ps Population war der Anteil der Patienten mit Erreichen eines NAPSIScore = 0 unter Ixekizumab ca. doppelt so groß wie unter Ustekinumab (48,81% vs. 22,86%; RR = 2,28; 95% KI [1,27; 3,29]), wobei der Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen statistisch signifikant war ( $p = 0,012$ ).

Somit zeigte sich hinsichtlich des Erreichens einer Erscheinungsfreiheit der Nägel (entsprechend NAPSI Score = 0) ein statistisch signifikanter Vorteil für Ixekizumab gegenüber Ustekinumab.

*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.*

Im Rahmen der in Abschnitt 4.2.3 beschriebenen Informationsbeschaffung wurde für das in diesem Modul dargestellte Teilanwendungsgebiet nur eine relevante RCT (IXORA-S) 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 EQ-5D – RCT

Tabelle 4-42: Operationalisierung von Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Studie	Operationalisierung
IXORA-S	<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 derzeitigen 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 4-43.</p> <p>Der EQ-5D wurde gemäß Studienprotokoll zu folgenden Messzeitpunkten bestimmt: Baseline (Woche 0; Studientag 1), Woche 12 (Studientag <math>84 \pm 3</math> Tage), Woche 24 (Studientag <math>68 \pm 5</math> Tage), Woche 52 (Studientag <math>365 \pm 5</math> Tage) und bei vorzeitiger Beendigung der Studie [7].</p> <p>Folgender Endpunkt wird für Patienten in der ITT Population berichtet:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Veränderung des EQ-5D VAS Scores von Baseline bis Woche 24.</li> </ul> <p>Die statistische Analyse für die kontinuierliche Variable erfolgte mittels Kovarianzanalyse (ANCOVA) mit Termen für Baseline, Gewicht, geografische Region und Behandlung. Fehlende Daten wurden mittels mBOCF imputiert.</p> <p><b>Für die Ableitung des Zusatznutzens wurde die Auswertung der mittleren Veränderung des EQ-5D VAS Scores in Woche 24 gegenüber Baseline herangezogen.</b></p>
<p>ANCOVA: Analysis of Covariance; EQ-5D: European Quality of Life – 5 Dimensions; ITT: Intention to Treat; mBOCF: modified Baseline-Observation Carried Forward; 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 4-43: 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
IXORA-S	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene war niedrig.

Die Erhebung des Endpunkts erfolgte verblindet, da die Patienten keine Kenntnis von der zugeteilten Studienmedikation hatten.

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 Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) wurden a priori im CSP definiert.

Aufgrund des doppelblinden Studiendesigns wurde das Verzerrungspotenzial als niedrig 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 4-44 angegeben.

Tabelle 4-44: Ergebnisse für die Rücklaufquote der EQ-5D VAS zu Baseline und in Woche 24 in RCT IXORA-S mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population)

Studie Erhebungszeitpunkt	IXE		UST	
	Anzahl der Studienpatienten (ITT Population)	Patienten mit vollständigem EQ-5D VAS Fragebogen (%)	Anzahl der Studienpatienten (ITT Population)	Patienten mit vollständigem EQ-5D VAS Fragebogen (%)
<b>IXORA-S</b>				
<b>EQ-5D VAS (Rücklaufquote)</b>				
Baseline	136	136 (100)	166	165 (99,4)
Woche 24	136	129 (94,9)	166	159 (95,8)
EQ-5D VAS: European Quality of Life - 5 Dimensions Visual Analogue Scale; ITT: Intention to Treat; IXE: Ixekizumab; UST: Ustekinumab.				
Prozentanteile der Patienten mit vollständigem Fragebogen beziehen sich auf die ITT Population.				

Die Rücklaufquote der EQ-5D VAS bezogen auf die ITT Population war in beiden Behandlungsarmen vergleichbar und betrug über die beiden Behandlungsarme > 95% zu beiden Erhebungszeitpunkten.

#### **Veränderung des EQ-5D VAS Scores 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 4-45 dargestellt.

Tabelle 4-45: Ergebnisse für die Veränderung des Gesundheitszustands (EQ-5D VAS) von Baseline bis Woche 24 in RCT IXORA-S mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population)

Studie Zielgröße Endpunkt	IXE (N = 136)			UST (N = 166)			IXE vs. UST Differenz $\Delta$ [95% KI] p-Wert <sup>a</sup> Hedges' g [95% KI]
	Baseline	Wo 24	$\Delta$	Baseline	Wo 24	$\Delta$	
	N' MW (SD)	N' MW (SD)	LS Mean (SE) <sup>a</sup>	N' MW (SD)	N' MW (SD)	LS Mean (SE) <sup>a</sup>	
<b>IXORA-S</b>							
<b>Morbidität: Veränderung des EQ-5D VAS Scores für den Gesundheitszustand von Baseline bis Woche 24</b>							
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS Score)	136 66,27 (22,17)	133 81,68 (17,60)	14,54 (1,77)	165 67,44 (22,43)	163 78,00 (21,73)	10,39 (1,63)	4,15 [0,02; 8,27] 0,049 0,20 [-0,03; 0,43]
<p>EQ-5D VAS: European Quality of Life - 5 Dimensions Visual Analogue Scale; IXE: Ixekizumab; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten in der ITT Population; N': Anzahl der Patienten in der Analyse; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; UST: Ustekinumab; Wo: Woche.</p> <p><sup>a</sup> LS Mean, SE und p-Wert wurden mittels Kovarianzanalyse mit Termen für Baseline, Gewicht, Region und Behandlung bestimmt. Fehlende Daten wurden mittels modified Baseline-Observation Carried Forward (mBOCF) imputiert.</p> <p><math>\Delta</math> entspricht der mittleren Veränderung gegenüber Baseline; Differenz <math>\Delta</math> entspricht dem Behandlungsarm-Unterschied.</p>							

Zu Baseline war der mittlere (SD) EQ-5D VAS Score im IXE- und UST-Arm vergleichbar (66,27 [22,17] bzw. 67,44 [22,43]).

Von Baseline bis Woche 24 zeigte sich in beiden Behandlungsarmen eine Zunahme der mittleren EQ-5D VAS Scores, die eine Verbesserung des Gesundheitszustands anzeigt:

Im IXE-Arm betrug die mittlere (SE) Veränderung des EQ-5D VAS Scores gegenüber Baseline 14,54 (1,77) im Vergleich zu 10,39 (1,63) im UST-Arm. Es bestand ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Ixekizumab zwischen den beiden Behandlungsarmen (Differenz  $\Delta = 4,15$ ; 95% KI [0,02; 8,27];  $p = 0,049$ ). Die Schätzung des Hedges' g ergab 0,20 (95% KI [-0,03; 0,43]). Da die Spanne des 95% KI den Bereich zwischen -0,2 bis 0,2 überdeckt, kann ein irrelevanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen nicht ausgeschlossen werden [6].

*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.*

Im Rahmen der in Abschnitt 4.2.3 beschriebenen Informationsbeschaffung wurde für das in diesem Modul dargestellte Teilanwendungsgebiet nur eine relevante RCT (IXORA-S) 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 4-46: Operationalisierung von gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36)

Studie	Operationalisierung
IXORA-S	<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 4-47.</p> <p>In der vorliegenden IXORA-S 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 4 (Studientag <math>28 \pm 3</math> Tage), Woche 12 (Studientag <math>84 \pm 3</math> Tage), Woche 24 (Studientag <math>168 \pm 5</math> Tage), Woche 52 (Studientag <math>365 \pm 5</math> Tage) und bei vorzeitiger Beendigung der Studie [7].</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"> <li>• <i>Veränderung der SF-36 Scores für gesundheitsbezogene Lebensqualität von Baseline bis Woche 24.</i></li> <li>• Anteil der Patienten mit Verbesserung des SF-36 Scores im PCS (<math>\geq 2,5</math>) bzw. MCS (<math>\geq 3,0</math>) für gesundheitsbezogene Lebensqualität in Woche 24.</li> </ul> <p>Die statistische Analyse der kontinuierlichen Variablen erfolgte mittels Kovarianzanalyse (ANCOVA) mit Termen für Baseline, Gewicht, geografische Region und Behandlung. Fehlende Daten wurden mittels mBOCF imputiert.</p> <p>RR, OR, RD und p-Werte für die binäre Variable wurden mittels logistischer Regression mit Termen für Gewicht, Region und Behandlung bestimmt. Fehlende Daten wurden mittels NRI imputiert.</p> <p>Die zugrunde liegenden MID Trennwerte für eine Verbesserung (d.h. Ansprechen) waren <math>\geq 2,5</math> Punkte für PCS und <math>\geq 3,0</math> Punkte für MCS.</p> <p><b>Für die Ableitung des Zusatznutzens wurde die Auswertung des Anteils der Patienten mit einer Verbesserung des SF-36 Scores im PCS (<math>\geq 2,5</math>) bzw. MCS (<math>\geq 3,0</math>) in Woche 24 herangezogen.</b></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 4-47: 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
IXORA-S	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene war niedrig.

Die Erhebung des Endpunkts erfolgte verblindet, da die Patienten keine Kenntnis von der zugeteilten Studienmedikation hatten.

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 gesundheitsbezogenen Lebensqualität anhand des SF-36 wurden a priori im CSP definiert.

Aufgrund des doppelblinden Studiendesigns wurden die Verzerrungspotenziale für die Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität ermittelt anhand des SF-36 als niedrig 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 4-48 aufgeführt.

Tabelle 4-48: Ergebnisse für die Rücklaufquote des SF-36 zu Baseline und in Woche 24 in RCT IXORA-S mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population)

Studie Erhebungszeitpunkt	IXE		UST	
	Anzahl der Studienpatienten (ITT Population)	Patienten mit vollständigem SF-36 Fragebogen (%)	Anzahl der Studienpatienten (ITT Population)	Patienten mit vollständigem SF-36 Fragebogen (%)
<b>IXORA-S</b>				
<b>SF-36 (Rücklaufquote)</b>				
Baseline	136	135 (99,3)	166	165 (99,4)
Woche 24	136	128 (94,1)	166	159 (95,8)
ITT: Intention to Treat; IXE: Ixekizumab; SF-36: 36-Item Short Form Health Survey; UST: Ustekinumab. Prozentanteile der Patienten mit vollständigem Fragebogen beziehen sich auf die ITT Population.				

Die Rücklaufquote des SF-36 bezogen auf die ITT Population war in beiden Behandlungsarmen vergleichbar und betrug über die beiden Behandlungsarme > 95% zu den jeweiligen Erhebungszeitpunkten.

#### **Veränderung der SF-36 Scores für gesundheitsbezogene Lebensqualität von Baseline bis Woche 24**

Die Veränderung des SF-36 Scores für gesundheitsbezogene Lebensqualität von Baseline bis Woche 24 bei Patienten in der ITT Population ist in Tabelle 4-49 dargestellt.

Tabelle 4-49: Ergebnisse für die Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (SF-36) von Baseline bis Woche 24 in RCT IXORA-S mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population)

Studie Zielgröße Endpunkt	IXE (N = 136)			UST (N = 166)			IXE vs. UST Differenz $\Delta$ [95% KI] p-Wert <sup>a</sup> Hedges' g [95% KI]
	Baseline	Wo 24	$\Delta$	Baseline	Wo 24	$\Delta$	
	N' MW (SD)	N' MW (SD)	LS Mean (SE) <sup>a</sup>	N' MW (SD)	N' MW (SD)	LS Mean (SE) <sup>a</sup>	
<b>IXORA-S</b>							
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Veränderung der SF-36 Scores für gesundheitsbezogene Lebensqualität von Baseline bis Woche 24</b>							
SF-36 Domänen/ Summenscores							
1. Allgemeine Gesundheits- wahrnehmung	135 61,96 (21,30)	133 73,65 (19,57)	10,70 (1,73)	166 62,42 (22,53)	165 69,02 (21,53)	4,12 (1,51)	6,58 [2,28; 10,88] 0,003 0,33 [0,10; 0,56]
2. Emotionale Rollenfunktion	136 83,03 (22,71)	134 88,74 (19,53)	6,52 (2,01)	166 81,38 (25,98)	165 84,24 (24,07)	2,81 (1,84)	3,71 [-0,95; 8,36] 0,118 0,16 [-0,07; 0,39]
3. Körperliche Funktions- fähigkeit	136 80,22 (21,92)	134 89,78 (17,90)	9,00 (1,61)	166 81,81 (23,42)	165 87,76 (20,12)	4,58 (1,41)	4,42 [0,43; 8,41] 0,030 0,24 [0,01; 0,47]
4. Körperliche Rollenfunktion	136 77,07 (25,53)	134 87,59 (20,15)	10,22 (1,87)	166 78,09 (26,43)	165 84,89 (21,95)	7,02 (1,72)	3,20 [-1,17; 7,56] 0,150 0,15 [-0,08; 0,37]
5. Körperliche Schmerzen	136 58,90 (31,27)	134 82,13 (22,42)	19,78 (2,15)	166 64,19 (31,35)	165 78,18 (25,34)	13,82 (1,98)	5,97 [0,95; 10,99] 0,020 0,24 [0,01; 0,46]
6. Psychisches Wohlbefinden	136 68,38 (20,80)	133 76,50 (17,88)	8,40 (1,54)	165 69,00 (21,34)	163 75,34 (20,03)	7,02 (1,42)	1,38 [-2,18; 4,95] 0,446 0,08 [-0,15; 0,31]

Studie Zielgröße Endpunkt	IXE (N = 136)			UST (N = 166)			IXE vs. UST Differenz $\Delta$ [95% KI] p-Wert <sup>a</sup> Hedges' g [95% KI]
	Baseline N'	Wo 24 N'	$\Delta$	Baseline N'	Wo 24 N'	$\Delta$	
	MW (SD)	MW (SD)	LS Mean (SE) <sup>a</sup>	MW (SD)	MW (SD)	LS Mean (SE) <sup>a</sup>	
7. Soziale Funktions- fähigkeit	136 76,01 (26,96)	134 88,71 (17,13)	12,98 (1,75)	166 74,02 (27,45)	165 85,91 (20,81)	10,54 (1,60)	2,43 [-1,62; 6,49] 0,239 0,12 [-0,11; 0,35]
8. Vitalität	136 57,63 (23,64)	133 66,64 (21,79)	8,57 (1,78)	166 59,11 (21,48)	165 67,73 (22,15)	8,71 (1,63)	-0,14 [-4,28; 4,01] 0,948 -0,01 [-0,23; 0,22]
PCS <sup>b</sup>	135 47,27 (9,47)	132 53,15 (7,07)	4,95 (0,61)	165 48,41 (9,81)	163 52,01 (8,23)	3,12 (0,56)	1,82 [0,40; 3,25] 0,012 0,26 [0,03; 0,49]
MCS <sup>c</sup>	135 47,13 (11,50)	132 50,55 (9,92)	3,81 (0,89)	165 46,50 (11,89)	163 49,63 (11,11)	3,26 (0,81)	0,54 [-1,51; 2,60] 0,602 0,05 [-0,18; 0,28]

IXE: Ixekizumab; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares; MCS: Mental Component Summary; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten in der ITT Population; N': Anzahl der Patienten in der Analyse; n.e.: nicht evaluierbar; : PCS: Physical Component Summary; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SF-36: 36-Item Short Form Health Survey; UST: Ustekinumab; Wo: Woche.

<sup>a</sup> p-Wert wurde mittels Kovarianzanalyse adjustiert für Baseline, Gewicht, Region und Behandlung bestimmt. Fehlende Daten wurden mittels modified Baseline-Observation Carried Forward (mBOCF) imputiert.

<sup>b</sup> PCS: Summenscore körperliche Gesundheit, bestehend aus Domänen 1, 3, 4, 5.

<sup>c</sup> MCS: Summenscore psychische Gesundheit, bestehend aus Domänen 2, 6, 7, 8.

$\Delta$  entspricht der mittleren Veränderung gegenüber Baseline; Differenz  $\Delta$  entspricht dem Behandlungsarm Unterschied.

Zu Baseline betrug der mittlere (SD) PCS Score 47,27 (9,47) im IXE-Arm und 48,41 (9,81) im UST-Arm und war damit zwischen den Behandlungsarmen vergleichbar. Auch der mittlere (SD) MCS Score war zwischen dem IXE-Arm und UST-Arm ähnlich (47,13 [11,50] vs. 46,50 [11,89]).

In Woche 24 waren in beiden Behandlungsarmen die SF-36 Werte für die acht Domänen und die beiden Summenscores höher als zu Baseline, indikativ für eine Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.

Von Baseline bis Woche 24 wurden zugunsten von Ixekizumab statistisch signifikante Behandlungsarm-Unterschiede in der mittleren Veränderung für folgende SF-36 Domänen und Summenscores beobachtet (mit absteigender Differenz  $\Delta$ ): allgemeine Gesundheitswahrnehmung (Differenz  $\Delta = 6,58$ ; 95% KI [2,28; 10,88];  $p = 0,003$ ), körperliche Schmerzen (Differenz  $\Delta = 5,97$ ; 95% KI [0,95; 10,99];  $p = 0,020$ ), körperliche Funktionsfähigkeit (Differenz  $\Delta = 4,42$ ; 95% KI [0,43; 8,41];  $p = 0,030$ ) und PCS (Differenz  $\Delta = 1,82$ ; 95% KI [0,40; 3,25];  $p = 0,012$ ).

Zugunsten von Ustekinumab traten keine statistisch signifikanten Behandlungsarm-Unterschiede in der mittleren Veränderung für jegliche SF-36 Domänen bzw. Summenscores gegenüber Baseline auf.

**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 4-50 dargestellt: Die zugrunde liegenden Trennwerte für eine Verbesserung (MID) waren  $\geq 2,5$  Punkte für den PCS und  $\geq 3,0$  Punkte für den MCS [39].

Tabelle 4-50: Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit einer Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (SF-36) in Woche 24 in RCT IXORA-S mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population)

Studie Zielgröße Endpunkt	IXE	UST	IXE vs. UST		
	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)	RR [95% KI] p-Wert <sup>a</sup>	OR [95% KI] p-Wert <sup>a</sup>	RD [95% KI] p-Wert <sup>a</sup>
<b>IXORA-S</b>					
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Anteil der Patienten mit Verbesserung des SF-36 Scores im PCS (<math>\geq 2,5</math>) bzw. MCS (<math>\geq 3,0</math>) für gesundheitsbezogene Lebensqualität in Woche 24</b>					
SF-36 Summenscore					
PCS <sup>b</sup>	79/136 (58,09)	73/166 (43,98)	1,41 [1,06; 1,75] 0,021	1,99 [1,01; 2,97] 0,047	0,17 [0,05; 0,29] 0,005
MCS <sup>c</sup>	58/136 (42,65)	73/166 (43,98)	0,97 [0,71; 1,24] 0,849	0,96 [0,51; 1,41] 0,847	-0,01 [-0,13; 0,10] 0,851
IXE: Ixekizumab; KI: Konfidenzintervall; MCS: Mental Component Summary; MID: Minimal Important Difference; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; n.b.: nicht berechnet; OR: Odds Ratio; PCS: Physical Component Summary; RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko; SF-36: 36-Item Short Form Health Survey; UST: Ustekinumab.					
<sup>a</sup> RR, OR, RD und p-Wert wurden mittels logistischer Regression mit Termen für Gewicht, geografische Region und Behandlung bestimmt. Fehlende Daten wurden mittels Non-Responder Imputation (NRI) imputiert.					
<sup>b</sup> PCS: Summenscore körperliche Gesundheit, bestehend aus SF-36 Domänen 1, 3, 4, 5; MID: $\geq 2,5$ ;					
<sup>c</sup> MCS: Summenscore psychische Gesundheit, bestehend aus SF-36 Domänen 2, 6, 7, 8; MID: $\geq 3,0$ .					

Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen trat für den Anteil der Patienten mit einer Verbesserung im SF-36 PCS ( $\geq 2,5$ ) zugunsten von Ixekizumab auf (58,09% vs. 43,98%, RR = 1,41; 95% KI [1,06; 1,75]; p = 0,021). Der Unterschied im SF-36 MCS ( $\geq 3,0$ ) war nicht signifikant.

Somit zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil hinsichtlich einer Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität im PCS zugunsten von Ixekizumab gegenüber Ustekinumab.

*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.*

Im Rahmen der in Abschnitt 4.2.3 beschriebenen Informationsbeschaffung wurde für das in diesem Modul dargestellte Teilanwendungsgebiet nur eine relevante RCT (IXORA-S) 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 4-51: Operationalisierung von krankheitsspezifischer gesundheitsbezogener Lebensqualität (DLQI)

Studie	Operationalisierung
IXORA-S	<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 4-52.</p> <p>Der DLQI wurde gemäß Studienprotokoll zu folgenden Messzeitpunkten bestimmt: Baseline (Woche 0; Studientag 1), Woche 2 (Studientag <math>14 \pm 3</math> Tage), Woche 4 (Studientag <math>28 \pm 3</math> Tage), Woche 12 (Studientag <math>84 \pm 3</math> Tage), Woche 24 (Studientag <math>168 \pm 5</math> Tage), Woche 52 (Studientag <math>365 \pm 5</math> Tage) und bei vorzeitiger Beendigung der Studie [7].</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"> <li>• <i>Veränderung des DLQI Scores für krankheitsspezifische gesundheitsbezogene Lebensqualität von Baseline bis Woche 24.</i></li> <li>• Anteil der Patienten mit nicht oder kaum beeinträchtigter krankheitsspezifischer gesundheitsbezogener Lebensqualität (DLQI 0 oder 1) in Woche 24.</li> </ul> <p>Die statistische Analyse der kontinuierlichen Variable erfolgte mittels einer Kovarianzanalyse (ANCOVA), mit Termen für Baseline, Gewicht, geografische Region und Behandlung. Fehlende Daten wurden mittels mBOCF imputiert.</p> <p>RR, OR, RD und p-Werte für die binäre Variable wurden mittels logistischer Regression mit Termen für Gewicht, Region und Behandlung bestimmt. Fehlende Daten wurden mittels NRI imputiert.</p> <p><b>Für die Ableitung des Zusatznutzens wurde die Auswertung des Anteils der Patienten mit nicht oder kaum beeinträchtigter krankheitsspezifischer gesundheitsbezogener Lebensqualität (DLQI 0 oder 1) in Woche 24 herangezogen.</b></p>
<p>ANCOVA: Analysis of Covariance; DLQI: Dermatology Life Quality Index; 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 4-52: 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
IXORA-S	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene war niedrig. Die Erhebung des Endpunkts erfolgte verblindet, da die Patienten keine Kenntnis von der zugeteilten Studienmedikation hatten.

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 krankheitsspezifischen gesundheitsbezogenen Lebensqualität (DLQI) wurden a priori im CSP definiert.

Aufgrund des doppelblinden Studiendesigns wurden die Verzerrungspotenziale für die Endpunkte zur krankheitsspezifischen gesundheitsbezogenen Lebensqualität ermittelt anhand des DLQI als niedrig 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 4-53 dargestellt.

Tabelle 4-53: Ergebnisse für die Rücklaufquote des DLQI zu Baseline und in Woche 24 in RCT IXORA-S mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population)

Studie Erhebungszeitpunkt	IXE		UST	
	Anzahl der Studienpatienten (ITT Population)	Patienten mit vollständigem DLQI Fragebogen (%)	Anzahl der Studienpatienten (ITT Population)	Patienten mit vollständigem DLQI Fragebogen (%)
<b>IXORA-S</b>				
<b>DLQI (Rücklaufquote)</b>				
Baseline	136	136 (100)	166	166 (100)
Woche 24	136	129 (94,9)	166	160 (96,4)
DLQI: Dermatology Life Quality Index; ITT: Intention to Treat; IXE: Ixekizumab; UST: Ustekinumab. Prozentanteile der Patienten mit vollständigem Fragebogen beziehen sich auf die ITT Population.				

Die Rücklaufquote des DLQI bezogen auf die ITT Population war in den Behandlungsarmen vergleichbar und betrug über die beiden Behandlungsarme > 95% zu den Erhebungszeitpunkten.

#### **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 4-54 dargestellt.

Tabelle 4-54: Ergebnisse für die Veränderung des DLQI Scores für krankheitsspezifische gesundheitsbezogene Lebensqualität von Baseline bis Woche 24 in RCT IXORA-S mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population)

Studie Zielgröße Endpunkt	IXE (N = 136)			UST (N = 166)			IXE vs. UST Differenz $\Delta$ [95% KI] p-Wert <sup>a</sup> Hedges' g [95% KI]
	Baseline	Wo 24	$\Delta$	Baseline	Wo 24	$\Delta$	
	N' MW (SD)	N' MW (SD)	LS Mean (SE) <sup>a</sup>	N' MW (SD)	N' MW (SD)	LS Mean (SE) <sup>a</sup>	
<b>IXORA-S</b>							
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Veränderung des DLQI Scores für krankheitsspezifische gesundheitsbezogene Lebensqualität von Baseline bis Woche 24</b>							
DLQI Score – Symptom- spezifische Domänen							
1. Symptome und Befinden	136 3,81 (1,64)	134 0,90 (1,22)	-2,85 (0,12)	166 3,77 (1,60)	165 1,16 (1,30)	-2,59 (0,11)	-0,26 [-0,54; 0,02] 0,065 -0,19 [-0,41; 0,04]
2. Tägliche Aktivitäten	136 2,24 (1,85)	134 0,34 (0,90)	-1,88 (0,09)	166 2,28 (1,82)	165 0,53 (0,95)	-1,70 (0,08)	-0,18 [-0,38; 0,02] 0,071 -0,18 [-0,41; 0,05]
3. Freizeit	136 1,85 (1,96)	134 0,37 (0,99)	-1,61 (0,09)	166 2,05 (1,95)	165 0,48 (0,97)	-1,42 (0,08)	-0,19 [-0,43; 0,04] 0,111 -0,18 [-0,40; 0,05]
4. Arbeit und Schule	136 0,82 (1,01)	134 0,08 (0,35)	-0,70 (0,05)	166 0,84 (1,02)	165 0,18 (0,56)	-0,61 (0,04)	-0,09 [-0,20; 0,02] 0,097 -0,17 [-0,40; 0,06]
5. Persönliche Beziehungen	136 1,50 (1,82)	134 0,28 (0,95)	-1,46 (0,09)	166 1,92 (1,88)	165 0,44 (1,06)	-1,39 (0,08)	-0,07 [-0,28; 0,15] 0,533 -0,06 [-0,29; 0,16]
6. Behandlung	136 0,92 (1,03)	134 0,06 (0,24)	-1,00 (0,04)	166 1,17 (1,15)	165 0,24 (0,57)	-0,84 (0,04)	-0,16 [-0,27; -0,06] 0,003 -0,31 [-0,54; -0,08]

Studie Zielgröße Endpunkt	IXE (N = 136)			UST (N = 166)			IXE vs. UST Differenz $\Delta$ [95% KI] p-Wert <sup>a</sup> Hedges' g [95% KI]
	Baseline N'	Wo 24 N'	$\Delta$ LS Mean (SE) <sup>a</sup>	Baseline N'	Wo 24 N'	$\Delta$ LS Mean (SE) <sup>a</sup>	
	MW (SD)	MW (SD)		MW (SD)	MW (SD)		
DLQI Total Score	136 11,13 (7,18)	134 2,03 (3,73)	-9,42 (0,37)	166 12,01 (7,28)	165 3,02 (4,23)	-8,63 (0,34)	-0,79 [-1,64; 0,07] 0,071 -0,18 [-0,41; 0,04]
DLQI: Dermatology Life Quality Index; IXE: Ixekizumab; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten in der ITT Population; N': Anzahl der Patienten in der Analyse; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; UST: Ustekinumab; Wo: Woche.							
<sup>a</sup> LS Mean, SE und p-Wert wurden mittels Kovarianzanalyse mit Termen für Baseline, Gewicht, Region und Behandlung bestimmt. Fehlende Daten wurden mittels modified Baseline-Observation Carried Forward (mBOCF) imputiert. $\Delta$ entspricht der mittleren Veränderung gegenüber Baseline; Differenz $\Delta$ entspricht dem Behandlungsarm-Unterschied.							

Zu Baseline war der mittlere (SD) DLQI Total Score im IXE- und UST-Arm vergleichbar (11,13 [7,18] vs. 12,01 [7,28]).

Von Baseline bis Woche 24 wurden über alle sechs Domänen, wie auch für den DLQI Total Score, Behandlungsarm-Unterschiede in der mittleren Veränderung gegenüber Baseline zugunsten von Ixekizumab im Vergleich zu Ustekinumab beobachtet. Der Unterschied zwischen den beiden Armen war für die Domäne Behandlung statistisch signifikant (Differenz  $\Delta$  = -0,16; 95% KI [-0,27; -0,06]; p = 0,003).

#### **Anteil der Patienten mit nicht oder kaum beeinträchtigter krankheitsspezifischer Lebensqualität (DLQI 0 oder 1) in Woche 24**

Der Anteil der Patienten in der ITT Population mit nicht oder kaum beeinträchtigter krankheitsspezifischer Lebensqualität (DLQI 0 oder 1) zu Baseline und in Woche 24 ist in Tabelle 4-55 dargestellt.

Tabelle 4-55: Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit nicht oder kaum beeinträchtigter krankheitsspezifischer gesundheitsbezogener Lebensqualität (DLQI) zu Baseline und in Woche 24 in RCT IXORA-S mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population)

Studie Zielgröße Endpunkt	IXE	UST	IXE vs. UST		
	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)	RR [95% KI] p-Wert <sup>a</sup>	OR [95% KI] p-Wert <sup>a</sup>	RD [95% KI] p-Wert <sup>a</sup>
<b>IXORA-S</b>					
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Anteil der Patienten mit nicht oder kaum beeinträchtigter krankheitsspezifischer gesundheitsbezogener Lebensqualität (DLQI 0 oder 1) in Woche 24</b>					
Baseline	8/136 (5,88)	9/166 (5,42)			
Woche 24	90/136 (66,18)	88/166 (53,01)	1,26 [1,02; 1,50] 0,030	1,79 [0,94; 2,64] 0,068	0,14 [0,03; 0,25] 0,015
DLQI: Dermatology Life Quality Index; IXE: Ixekizumab; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko; UST: Ustekinumab.					
<sup>a</sup> RR, OR, RD und p-Wert wurden mittels logistischer Regression mit Termen für Gewicht, geografische Region und Behandlung bestimmt. Fehlende Daten wurden mittels Non-Responder Imputation (NRI) imputiert.					

Zu Baseline war der Anteil der Patienten mit nicht oder kaum beeinträchtigter krankheitsspezifischer gesundheitsbezogener Lebensqualität (DLQI 0 oder 1) sehr gering und war mit 5,88% im IXE-Arm und 5,42% im UST-Arm vergleichbar.

In Woche 24 stieg der Anteil der Patienten mit DLQI 0 oder 1 in beiden Behandlungsarmen im Vergleich zu Baseline an: im IXE-Arm war der Anteil statistisch signifikant größer als im UST-Arm (66,18% vs. 53,01%; RR = 1,26; 95% KI [1,02; 1,50]; p = 0,030).

Somit ergab sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Ixekizumab für nicht oder kaum beeinträchtigte krankheitsspezifische gesundheitsbezogene Lebensqualität in Woche 24 im Vergleich zu Ustekinumab.

*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.*

Im Rahmen der in Abschnitt 4.2.3 beschriebenen Informationsbeschaffung wurde für das in diesem Modul dargestellte Teilanwendungsgebiet nur eine relevante RCT (IXORA-S) identifiziert, die den vordefinierten Kriterien entspricht (siehe Abschnitt 4.3.1.1.4). Damit entfällt die Durchführung von Metaanalysen.

#### 4.3.1.3.1.4 Sicherheit – RCT

Tabelle 4-56: Operationalisierung von unerwünschten Ereignissen und AESI

Studie	Operationalisierung
IXORA-S	<p>Die unerwünschten Ereignisse wurden klassifiziert gemäß der MedDRA Version 19.1 oder höher. Für weitere Details bezüglich der Definitionen der Sicherheitsvariablen sowie die Zuordnung der bevorzugten Begriffe (PT) zu den AESI, siehe Abschnitt 4.2.5.2.</p> <p>Für weitere Details zum Verzerrungspotenzial, siehe Tabelle 4-57.</p> <p>Unerwünschte Ereignisse wurde gemäß Studienprotokoll zu folgenden Messzeitpunkten bestimmt: Screening (Studientag -35 bis -4 Tage), Baseline (Woche 0; Studientag 1), Woche 2 (Studientag 14 ± 3 Tage), Woche 4 (Studientag 28 ± 3 Tage), Woche 8 (Studientag 56 ± 3 Tage), Woche 12 (Studientag 84 ± 3 Tage), Woche 16 (Studientag 112 ± 5 Tage), Woche 20 (Studientag 140 ± 5 Tage), Woche 24 (Studientag 168 ± 5 Tage), Woche 28 (Studientag 196 ± 5 Tage), Woche 32 (Studientag 224 ± 5 Tage), Woche 36 (Studientag 252 ± 5 Tage), Woche 40 (Studientag 280 ± 5 Tage), Woche 44 (Studientag 308 ± 5 Tage), Woche 48 (Studientag 335 ± 5 Tage), Woche 52 (Studientag 365 ± 5 Tage), bei vorzeitiger Beendigung der Studie, letzte Visite + 4 Wochen (± 4 Tage), letzte Visite + 12 Wochen (± 4 Tage) und letzte Visite + 24 Wochen (± 4 Tage) [7].</p> <p>Folgende Endpunkte werden für Patienten in der Safety Population berichtet:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anteil der Patienten mit unerwünschten Ereignissen.</li> <li>• Anteil der Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen.</li> <li>• Anteil der Patienten mit Abbruch der Behandlung wegen unerwünschtem Ereignis.</li> <li>• Anteil der Patienten mit AESI (Inzidenz ≥ 4 Patienten in jeglichem Behandlungsarm) bis Woche 24.</li> </ul> <p>Die Angaben zu den Anteilen beziehen sich durchgehend auf Patienten mit mindestens einem Ereignis.</p> <p>Die statistische Analyse zur Ermittlung der RR, OR, RD und p-Werte erfolgte mittels des exakten Tests nach Fisher.</p> <p><b>Für die Ableitung des Zusatznutzens wurde die Auswertung der Anteile der Patienten mit UE, SUE, Abbruch der Behandlung wegen UE sowie des Anteils der Patienten mit AESI (Inzidenz ≥ 4 Patienten in jeglichem Behandlungsarm) bis Woche 24 herangezogen.</b></p>
<p>AESI: Adverse Event of Special Interest; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Affairs; NRI: Non-Responder Imputation; 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 4-57: 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
IXORA-S	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

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

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 Untersuchung der Sicherheitsvariablen wurde a priori im CSP definiert.

Die Verzerrungspotenziale für die Endpunkte zur Sicherheit 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.*

Die Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit (S)UE und 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 jeglichen (S)UE bis Woche 24 ist in Tabelle 4-58 dargestellt.

Tabelle 4-58: Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit unerwünschten Ereignissen bis Woche 24 in RCT IXORA-S mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety Population)

Studie Zielgröße Endpunkt	IXE	UST	IXE vs. UST		
	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)	RR [95% KI] <sup>a</sup>	OR [95% KI] <sup>a</sup>	RD [95% KI] <sup>a</sup> p-Wert <sup>b</sup>
<b>IXORA-S</b>					
<b>Sicherheit: Anteil der Patienten mit unerwünschten Ereignissen bis Woche 24</b>					
UE	94/135 (69,60)	125/166 (75,30)	0,92 [0,80; 1,07]	0,75 [0,45; 1,25]	-0,06 [-0,16; 0,04] 0,299
SUE	3/135 (2,20)	5/166 (3,00)	0,74 [0,18; 3,03]	0,73 [0,17; 3,12]	-0,01 [-0,04; 0,03] 0,735
Abbruch der Behandlung wegen UE	2/135 (1,50)	1/166 (0,60)	2,46 [0,23; 26,83]	2,48 [0,22; 27,66]	0,01 [-0,01; 0,03] 0,589
IXE: Ixekizumab KI: Konfidenzintervall; 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; UST: Ustekinumab.					
<sup>a</sup> Asymptotische Konfidenzintervalle nach Wald wurden für das relative Risiko, die Odds Ratio, und die Risikodifferenz bestimmt.					
<sup>b</sup> RR, OR, RD und p-Wert wurden mittels Fisher's Exact Test bestimmt. Aufgrund des verwendeten statistischen Tests ist der p-Wert, der für den Effektschätzer der absoluten Risikoreduktion berichtet wird, für alle drei Effektschätzer (RR, OR und RD) identisch.					

Bis Woche 24 waren die Anteile der Patienten mit UE und SUE im IXE-Arm numerisch kleiner als im UST-Arm, ohne dass die Behandlungsarm-Unterschiede statistische Signifikanz erreichten (UE: 69,60% vs. 75,30%, RR = 0,92; 95% KI [0,80; 1,07]; p = 0,299; SUE: 2,20% vs. 3,00%, RR = 0,74; 95% KI [0,18; 3,03]; p = 0,735)

Bis Woche 24 brachen 2 (1,50%) Patienten im IXE- und 1 (0,60%) Patient im UST-Arm die Behandlung wegen UE ab (RR = 2,46; 95% KI [0,23; 26,83]; p = 0,589). Auch dieser numerische Unterschied erreichte keine statistische Signifikanz.

*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.*

Im Rahmen der in Abschnitt 4.2.3 beschriebenen Informationsbeschaffung wurde für das in diesem Modul dargestellte Teilanwendungsgebiet nur eine relevante RCT (IXORA-S) 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) – RCT**

Der Anteil der Patienten mit AESI (Inzidenz  $\geq 4$  Patienten in jeglichem Behandlungsarm) bis Woche 24 ist in Tabelle 4-59 dargestellt.

Tabelle 4-59: Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit AESI (Inzidenz  $\geq 4$  Patienten in jeglichem Behandlungsarm) bis Woche 24 in RCT IXORA-S mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety Population)

Studie Zielgröße Endpunkt	IXE	UST	IXE vs. UST		
	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)	RR [95% KI] <sup>a</sup>	OR [95% KI] <sup>a</sup>	RD [95% KI] <sup>a</sup>
<b>IXORA-S</b>					
<b>Sicherheit: Anteil der Patienten mit AESI bis Woche 24</b>					
Hepatische Ereignisse					
p-Wert <sup>b</sup> : 0,249					
Jeglicher Grad	5/135 (3,70)	2/166 (1,20)	3,07 [0,61;15,60]	3,15 [0,60;16,52]	0,02 [-0,01;0,06]
Mild	5/135 (3,70)	0/166 (0,00)			
Moderat	0/135 (0,00)	2/166 (1,20)			
Schwer	0/135 (0,00)	0/166 (0,00)			
Infektionen					
p-Wert <sup>b</sup> : 0,083					
Jeglicher Grad	57/135 (42,22)	87/166 (52,41)	0,81 [0,63;1,03]	0,66 [0,42;1,05]	-0,10 [-0,21;0,01]
Mild	44/135 (32,59)	63/166 (37,95)			
Moderat	22/135 (16,30)	31/166 (18,67)			
Schwer	3/135 (2,22)	1/166 (0,60)			
Reaktionen an der Injektionsstelle					
p-Wert <sup>b</sup> : < 0,001					
Jeglicher Grad	20/135 (14,81)	1/166 (0,60)	24,59 [3,34;180,90]	28,70 [3,80;216,84]	0,14 [0,08;0,20]
Mild	16/135 (11,85)	1/166 (0,60)			
Moderat	6/135 (4,44)	1/166 (0,60)			
Schwer	0/135 (0,00)	1/166 (0,60)			
AESI: Adverse Event of Special Interest; IXE: Ixekizumab; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; n.e.: nicht evaluierbar; RD: Risikodifferenz; OR: Odds Ratio; RR: relatives Risiko; UE: unerwünschtes Ereignis; UST: Ustekinumab.					
<sup>a</sup> Asymptotische Konfidenzintervalle nach Wald wurden für RR, OR und RD bestimmt.					
<sup>b</sup> RR, OR, RD und p-Wert wurden mittels Fisher's Exact Test bestimmt.					

Von den prädefinierten AESI jeglichen Grades wurden folgende Ereignisse mit einer Inzidenz  $\geq 4$  Patienten in jeglichem Behandlungsarm berichtet (IXE- vs. UST-Arm; in absteigender Reihenfolge der Inzidenzrate im IXE-Arm): Infektionen (42,22% vs. 52,41%), Reaktionen an der Injektionsstelle (14,81% vs. 0,6%) und hepatische Ereignisse (3,70% vs. 1,20%).

Bis auf Reaktionen an der Injektionsstelle trat bei keinem der sonstigen prädefinierten AESI jeglichen Grads ein statistisch signifikanter Behandlungsarm-Unterschied auf (Reaktionen an der Injektionsstelle: Ixekizumab vs. Ustekinumab: RR = 24,59; 95% KI [3,34; 180,90],  $p < 0,001$ ). Im IXE-Arm handelte es sich bei den Reaktionen an der Injektionsstelle vorwiegend um milde Reaktionen in Form von leichten Rötungen oder leichten lokalen Schwellungen. Bei keinem Patienten im IXE-Arm und bei einem Patienten im UST-Arm (0,60%) traten schwere Reaktionen an der Injektionsstelle auf.

Abbildung 4-4 zeigt die Häufigkeit des Auftretens von Reaktionen an der Injektionsstelle jeglichen Grades über die Zeit.

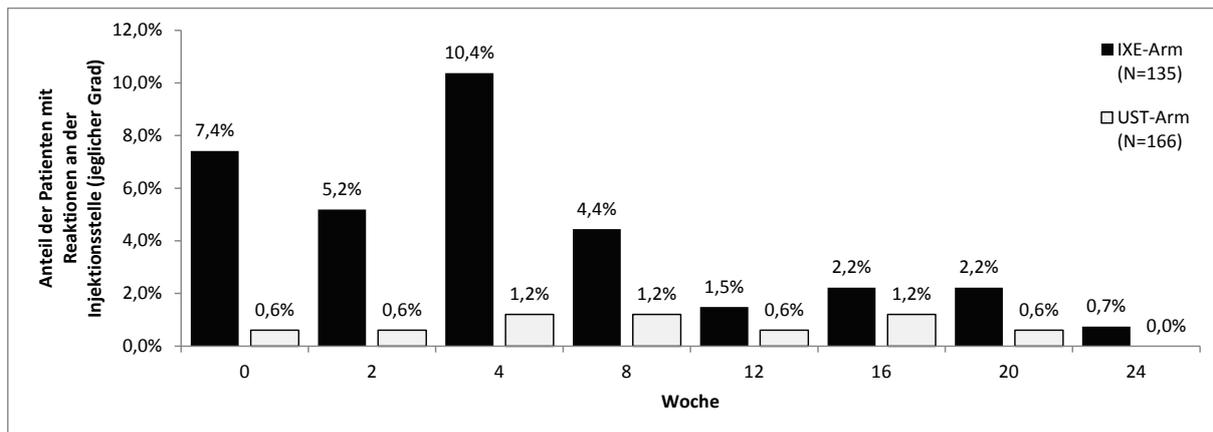


Abbildung 4-4: Zeitverlauf der Häufigkeit des Auftretens von Reaktionen an der Injektionsstelle jeglichen Grades in der IXORA-S Studie bis Woche 24.

Nach den ersten 8 Wochen der Behandlung mit Ixekizumab nahm die Häufigkeit des Auftretens von Reaktionen an der Injektionsstelle jeglichen Grades ab; derartige Reaktionen traten nur noch vereinzelt auf.

Allergische Reaktionen/Überempfindlichkeitsreaktionen, cerebrovaskuläre Ereignisse, Depressionen, interstitielle Lungenerkrankungen und Cytopenien traten bei jeweils  $< 4$  Patienten in jeglichem Behandlungsarm auf und wurden für die Frühe Nutzenbewertung nicht weiter berücksichtigt.

Bis zum Auswertungszeitpunkt in Woche 24 traten die folgenden AESI bei keinem der Patienten in beiden Behandlungsarmen auf: maligne Tumorerkrankungen, Pneumozystis-Pneumonie, Morbus Crohn und Colitis ulcerosa.

*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.*

Im Rahmen der in Abschnitt 4.2.3 beschriebenen Informationsbeschaffung wurde für das in diesem Modul dargestellte Teilanwendungsgebiet nur eine relevante RCT (IXORA-S) 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 0.

*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.

Die Subgruppenanalysen wurden nach folgenden Merkmalen durchgeführt:

- Geschlecht (weiblich vs. männlich)
- Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)
- Gewicht ( $\leq 100,0$  kg vs.  $> 100,0$  kg)
- Ethnische Zugehörigkeit (Amerikaner, Indianer oder Ureinwohner Alaskas vs. schwarz oder afroamerikanisch vs. asiatisch vs. Ureinwohner Hawaiis oder weitere pazifische Inselbewohner vs. kaukasisch vs. mehrere Zugehörigkeiten)
- Geografische Region (Westeuropa vs. Osteuropa vs. Nordamerika)
- Deutschland vs. sonstige Länder
- Krankheitsschwere/Baseline PASI (PASI < 20 vs.  $\geq 20$ )
- DLQI/Baseline (DLQI  $\leq 10$  vs.  $> 10$ )
- Altersgruppe bei Beginn der Erkrankung (< 40 Jahre vs.  $\geq 40$  Jahre)
- Dauer der Erkrankung (< 5 Jahre vs. 5 bis < 10 Jahre vs. 10 bis  $\leq 20$  Jahre vs.  $> 20$  Jahre)
- Vorbehandlung mit systemischer Therapie (außer Biologikum) (ja vs. nein)
- Vorbehandlung mit systemischer Therapie (außer Biologikum) (keine vs. 1 Therapie vs. 2 Therapien vs.  $\geq 3$  Therapien)
- Unzureichendes Ansprechen oder Verlust des Ansprechens auf jegliche vorherige systemische Therapie (außer Biologikum) (ja vs. nein)
- Vorbehandlung mit Biologikum (ja. vs. nein)
- Vorbehandlung mit Biologikum (keine vs. 1 Therapie vs. 2 Therapien vs.  $\geq 3$  Therapien)
- Unzureichendes Ansprechen oder Verlust des Ansprechens auf jegliche vorherige Biologika-Therapie (ja vs. nein)
- Vorbehandlung mit systemischer Therapie (keine vs. 1 Therapie vs. 2 Therapien vs.  $\geq 3$  Therapien)

Die Interaktionstests wurden für die patientenrelevanten Endpunkte durchgeführt, welche für die Zusatznutzenableitung herangezogen wurden.

Im Falle zu kleiner Stichprobengrößen wurde auf die Durchführung eines Interaktionstests verzichtet: dies betrifft solche AESI, deren Inzidenz in jeglichem Behandlungsarmen  $< 4$  Patienten beträgt.

Für Merkmale mit einem Interaktionstest von  $p < 0,2$  werden die Resultate in Abschnitt 4.3.1.3.2 tabellarisch nach Behandlungsarm dargestellt; die Beschreibung der Ergebnisse erfolgt dabei nur für solche Subgruppenanalysen, welche einen Beleg für eine mögliche Interaktion liefern ( $p < 0,05$ ).

In Tabelle 4-60 bis Tabelle 4-63 findet sich eine Übersicht über alle durchgeführten Interaktionstests für die durchgeführten Subgruppenanalysen (zur Unterteilung der Subgruppen, siehe Abschnitt 4.2.5.5). Grau-hinterlegte Felder zeigen Belege für potenzielle Interaktionen an ( $p < 0,05$ ).

Tabelle 4-60: Zusammenfassung der Interaktionsterme der Subgruppenanalysen (Teil 1) in RCT IXORA-S

<b>Merkmale Endpunkte</b>	<b>Geschlecht (weiblich / männlich)</b>	<b>Alter ( &lt; 65 Jahre / ≥ 65 Jahre)</b>	<b>Gewicht ( ≤ 100,0 kg / &gt; 100,0 kg)</b>	<b>Ethnische Zugehörigkeit<sup>a</sup></b>
<b>Mortalität</b>				
Gesamtmortalität	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.
<b>Morbidität</b>				
<i>Psoriasis Area and Severity Score (PASI)</i>				
Anteil der Patienten mit einer PASI-Reduktion von ≥ 75% in Woche 24	0,032	0,972	0,714	1,000
Anteil der Patienten mit einer PASI-Reduktion von ≥ 90% in Woche 24	0,066	0,258	0,786	0,985
Anteil der Patienten mit einer PASI-Reduktion von 100% in Woche 24	0,763	0,890	0,256	0,983
<i>Betroffene Körperoberfläche (BSA)</i>				
Veränderung des prozentualen Anteils der betroffenen Körperoberfläche (BSA) von Baseline bis Woche 24	0,729	0,553	0,670	0,038
<i>Juckreiz NRS</i>				
Anteil der Patienten mit einer Reduktion des NRS Scores für Juckreiz um ≥ 4 Punkte in Woche 24	0,701	0,618	0,782	1,000
<i>Hautschmerzen VAS</i>				
Veränderung des VAS Scores für Hautschmerzen von Baseline bis Woche 24	0,961	0,037	0,496	0,166
<i>Beteiligung von Gesicht und Hals bzw. Genitalbereich</i>				
Anteil der Patienten mit Erreichen einer Erscheinungsfreiheit von Gesicht und Hals in Woche 24	0,337	0,980	0,148	n.e.
Anteil der Patienten mit Erreichen einer Erscheinungsfreiheit im Genitalbereich in Woche 24	0,841	n.e.	0,339	0,829
<i>Nail Psoriasis Severity Index (NAPSI)</i>				
Veränderung des NAPSI Scores für psoriatische Nagelbeteiligung von Baseline bis Woche 24	0,059	0,555	0,433	0,761
Anteil der Patienten mit Erreichen eines NAPSI Score = 0 für psoriatische Nagelbeteiligung in Woche 24	0,830	0,991	0,406	1,000
<i>EQ-5D</i>				
Veränderung des EQ-5D VAS Scores von Baseline bis Woche 24	0,715	0,215	0,418	0,280

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

<b>Merkmale Endpunkte</b>	<b>Geschlecht (weiblich / männlich)</b>	<b>Alter ( &lt; 65 Jahre / ≥ 65 Jahre)</b>	<b>Gewicht ( ≤ 100,0 kg / &gt; 100,0 kg)</b>	<b>Ethnische Zugehörigkeit<sup>a</sup></b>
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>				
<i>SF-36</i>				
Anteil der Patienten mit Verbesserung des SF-36 Scores für gesundheitsbezogene Lebensqualität in Woche 24				
PCS (≥ 2,5)	0,885	0,307	0,214	0,860
MCS (≥ 3,0)	0,207	0,294	0,220	1,000
<i>Dermatology Life Quality Index (DLQI)</i>				
Anteil der Patienten mit nicht oder kaum beeinträchtigter krankheitsspezifischer gesundheitsbezogener Lebensqualität (DLQI 0 oder 1) in Woche 24	0,147	0,968	0,194	1,000
<b>Sicherheit</b>				
<i>Unerwünschte Ereignisse</i>				
Anteil der Patienten mit UE bis Woche 24	0,638	0,945	0,165	1,000
Anteil der Patienten mit SUE bis Woche 24	0,560	0,989	0,556	1,000
Anteil der Patienten mit Abbruch der Behandlung wegen UE bis Woche 24	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.
<i>Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (AESI) (≥ 4 Patienten in jeglichem Behandlungsarm)</i>				
Anteil der Patienten mit hepatischen Ereignissen bis Woche 24	0,446	1,000	0,518	n.e.
Anteil der Patienten mit Infektionen bis Woche 24	0,951	0,745	0,326	0,656
Anteil der Patienten mit Reaktionen an der Injektionsstelle bis Woche 24	0,972	0,996	0,970	n.e.
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; NAPS: Nail Psoriasis Severity Index; 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.				
<sup>a</sup> Amerik. Indianer od. Ureinwohner Alaskas/Schwarz od. Afroamerikanisch/Asiatisch/Ureinwohner Hawaiis oder weitere pazifische Inselbewohner/Kaukasisch/Mehrere Zugehörigkeiten.				
Grau schraffierte Felder zeigen Belege für potenzielle Interaktionen an.				

Tabelle 4-61: Zusammenfassung der Interaktionsterme der Subgruppenanalysen (Teil 2) in RCT IXORA-S

Merkmale Endpunkte	Geografische Region <sup>a</sup>	Geografische Region (Deutschland / andere Länder)	Krankheits- schwere / Baseline PASI (PASI < 20 / PASI ≥ 20)	DLQI / Baseline (DLQI ≤ 10 / DLQI > 10)	Altersgruppe bei Beginn der Erkrankung (< 40 Jahre / ≥ 40 Jahre)
<b>Mortalität</b>					
Gesamtmortalität	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.
<b>Morbidität</b>					
<i>Psoriasis Area and Severity Score (PASI)</i>					
Anteil der Patienten mit einer PASI-Reduktion von ≥ 75% in Woche 24	0,822	0,440	0,251	0,279	0,465
Anteil der Patienten mit einer PASI-Reduktion von ≥ 90% in Woche 24	0,659	0,200	0,366	0,123	0,744
Anteil der Patienten mit einer PASI-Reduktion von 100% in Woche 24	0,851	0,018	0,354	0,313	0,440
<i>Betroffene Körperoberfläche (BSA)</i>					
Veränderung des prozentualen Anteils der betroffenen Körperoberfläche (BSA) von Baseline bis Woche 24	0,706	0,560	0,096	0,774	0,473
<i>Juckreiz NRS</i>					
Anteil der Patienten mit einer Reduktion des NRS Scores für Juckreiz um ≥ 4 Punkte in Woche 24	0,431	0,661	0,314	0,088	0,819
<i>Hautschmerzen VAS</i>					
Veränderung des VAS Scores für Hautschmerzen von Baseline bis Woche 24	0,762	0,893	0,574	0,667	0,614
<i>Beteiligung von Gesicht und Hals bzw. Genitalbereich</i>					
Anteil der Patienten mit Erreichen einer Erscheinungsfreiheit von Gesicht und Hals in Woche 24	1,000	0,577	0,380	0,022	0,610
Anteil der Patienten mit Erreichen einer Erscheinungsfreiheit im Genitalbereich in Woche 24	0,707	0,239	0,822	0,972	0,980
<i>Nail Psoriasis Severity Index (NAPSI)</i>					
Veränderung des NAPSI Scores für psoriatische Nagelbeteiligung von Baseline bis Woche 24	0,952	0,564	0,560	0,168	0,387
Anteil der Patienten mit einem NAPSI Score = 0 für psoriatische Nagelbeteiligung in Woche 24	0,947	0,654	0,991	0,538	0,878
<i>EQ-5D</i>					
Veränderung des EQ-5D VAS Scores von Baseline bis Woche 24	0,702	0,765	0,208	0,625	0,977

<b>Merkmale Endpunkte</b>	<b>Geografische Region<sup>a</sup></b>	<b>Geografische Region (Deutschland / andere Länder)</b>	<b>Krankheits- schwere / Baseline PASI (PASI &lt; 20 / PASI ≥ 20)</b>	<b>DLQI / Baseline (DLQI ≤ 10 / DLQI &gt; 10)</b>	<b>Altersgruppe bei Beginn der Erkrankung (&lt; 40 Jahre / ≥ 40 Jahre)</b>
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>					
<i>SF-36</i>					
Anteil der Patienten mit Verbesserung des SF-36 Scores für gesundheitsbezogene Lebensqualität in Woche 24					
PCS (≥ 2,5)	0,202	0,780	0,437	0,477	0,844
MCS (≥ 3,0)	0,551	0,426	0,900	0,435	0,250
<i>Dermatology Life Quality Index (DLQI)</i>					
Anteil der Patienten mit nicht oder kaum beeinträchtigter krankheitsspezifischer Lebensqualität (DLQI 0 oder 1) in Woche 24	0,245	0,558	0,852	0,063	0,967
<b>Sicherheit</b>					
<i>Unerwünschte Ereignisse</i>					
Anteil der Patienten mit UE bis Woche 24	0,417	0,937	0,633	0,159	0,868
Anteil der Patienten mit SUE bis Woche 24	0,466	0,580	0,380	0,185	0,987
Anteil der Patienten mit Abbruch der Behandlung wegen UE bis Woche 24	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.
<i>Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (AESI) (Inzidenz ≥ 4 Patienten in jeglichem Behandlungsarm)</i>					
Anteil der Patienten mit hepatischen Ereignissen bis Woche 24	0,711	0,999	0,982	0,849	0,999
Anteil der Patienten mit Infektionen bis Woche 24	0,430	0,610	0,880	0,254	0,416
Anteil der Patienten mit Reaktionen an der Injektionsstelle bis Woche 24	1,000	0,967	0,970	0,975	0,968
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; NAPS: Nail Psoriasis Severity Index; 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.					
<sup>a</sup> Osteuropa: Polen, Ungarn; Westeuropa: Belgien, Deutschland, Frankreich, Italien, Niederlande, Österreich, Spanien, Schweden, Schweiz; Vereinigtes Königreich; Nordamerika: Kanada.					
Grau unterlegte Felder zeigen Belege für potenzielle Interaktionen an.					

Tabelle 4-62: Zusammenfassung der Interaktionsterme der Subgruppenanalysen (Teil 3) in RCT IXORA-S (Woche 24)

<b>Merkmale Endpunkte</b>	<b>Dauer der Erkrankung ( &lt; 5 / 5 bis &lt; 10 / 10 bis ≤ 20 / &gt; 20 Jahre)</b>	<b>Vorbehandlung mit systemischer Therapie (außer Biologikum) (ja / nein)</b>	<b>Vorbehandlung mit systemischer Therapie (außer Biologikum) (keine / 1/2/≥ 3 Therapien)</b>	<b>Unzureichendes Ansprechen oder Verlust des Ansprechens auf jegliche vorherige systemische Therapie (außer Biologikum) (ja / nein)<sup>a</sup></b>
<b>Mortalität</b>				
Gesamt mortalität	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.
<b>Morbidität</b>				
<i>Psoriasis Area and Severity Score (PASI)</i>				
Anteil der Patienten mit einer PASI-Reduktion von ≥ 75% in Woche 24	0,409	0,973	0,732	0,959
Anteil der Patienten mit einer PASI-Reduktion von ≥ 90% in Woche 24	0,914	0,561	0,749	0,923
Anteil der Patienten mit einer PASI-Reduktion von 100% in Woche 24	0,406	0,177	0,265	0,091
<i>Betroffene Körperoberfläche (BSA)</i>				
Veränderung des prozentualen Anteils der betroffenen Körperoberfläche (BSA) von Baseline bis Woche 24	0,790	0,723	0,985	0,796
<i>Juckreiz NRS</i>				
Anteil der Patienten mit einer Reduktion des NRS Scores für Juckreiz um ≥ 4 Punkte in Woche 24	0,772	0,981	0,936	0,969
<i>Hautschmerzen VAS</i>				
Veränderung des VAS Scores für Hautschmerzen von Baseline bis Woche 24	0,472	0,870	0,566	0,930
<i>Beteiligung von Gesicht und Hals bzw. Genitalbereich</i>				
Anteil der Patienten mit Erreichen einer Erscheinungsfreiheit von Gesicht und Hals in Woche 24	0,922	0,979	0,680	0,587
Anteil der Patienten mit Erreichen einer Erscheinungsfreiheit im Genitalbereich in Woche 24	1,000	1,000	1,000	0,197
<i>Nail Psoriasis Severity Index (NAPSI)</i>				
Veränderung des NAPSI Scores für psoriatische Nagelbeteiligung von Baseline bis Woche 24	0,674	0,969	0,787	0,044
Anteil der Patienten mit einem NAPSI Score = 0 für psoriatische Nagelbeteiligung in Woche 24	0,546	0,277	0,105	0,789
<i>EQ-5D</i>				
Veränderung des EQ-5D VAS Scores von Baseline bis Woche 24	0,905	0,804	0,614	0,692

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

<b>Merkmale Endpunkte</b>	<b>Dauer der Erkrankung ( &lt; 5 / 5 bis &lt; 10 / 10 bis ≤ 20 / &gt; 20 Jahre)</b>	<b>Vorbehandlung mit systemischer Therapie (außer Biologikum) (ja / nein)</b>	<b>Vorbehandlung mit systemischer Therapie (außer Biologikum) (keine / 1/2/≥ 3 Therapien)</b>	<b>Unzureichendes Ansprechen oder Verlust des Ansprechens auf jegliche vorherige systemische Therapie (außer Biologikum) (ja / nein)<sup>a</sup></b>
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>				
<i>SF-36</i>				
Anteil der Patienten mit Verbesserung des SF-36 Scores für gesundheitsbezogene Lebensqualität in Woche 24				
PCS (≥ 2,5)	0,711	0,353	0,218	0,910
MCS (≥ 3,0)	0,292	0,976	0,735	0,440
<i>Dermatology Life Quality Index (DLQI)</i>				
Anteil der Patienten mit nicht oder kaum beeinträchtigt Krankheits-spezifischer Lebensqualität (DLQI 0 oder 1) in Woche 24	0,501	0,225	0,511	0,890
<b>Sicherheit</b>				
<i>Unerwünschte Ereignisse</i>				
Anteil der Patienten mit UE bis Woche 24	0,615	0,220	0,695	0,081
Anteil der Patienten mit SUE bis Woche 24	1,000	1,000	1,000	0,999
Anteil der Patienten mit Abbruch der Behandlung wegen UE bis Woche 24	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.
<i>Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (AESI) (Inzidenz ≥ 4 Patienten in jeglichem Behandlungsarm)</i>				
Anteil der Patienten mit hepatischen Ereignissen bis Woche 24	1,000	1,000	1,000	0,980
Anteil der Patienten mit Infektionen bis Woche 24	0,364	0,652	0,910	0,348
Anteil der Patienten mit Reaktionen an der Injektionsstelle bis Woche 24	1,000	0,980	1,000	0,969
<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; NAPS: Nail Psoriasis Severity Index; 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><sup>a</sup> Angabe von unzureichendem Ansprechen oder dem Verlust des Ansprechens als Grund für den Therapieabbruch durch den Patienten für mindestens eine Vortherapie.</p> <p>Grau unterlegte Felder zeigen Belege für potenzielle Interaktionen an.</p>				

Tabelle 4-63: Zusammenfassung der Interaktionsterme der Subgruppenanalysen (Teil 4) in RCT IXORA-S (Woche 24)

Merkmale Endpunkte	Vorbehandlung mit Biologikum (ja / nein)	Vorbehandlung mit Biologikum (keine / 1/2 ≥ 3 Therapien)	Unzureichendes Ansprechen oder Verlust des Ansprechens auf jegliche vorherige Biologika-Therapie (ja / nein) <sup>a</sup>	Vorbehandlung mit systemischer Therapie (keine / 1/2 ≥ 3 Therapien)
<b>Mortalität</b>				
Gesamtmortalität	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.
<b>Morbidität</b>				
<i>Psoriasis Area and Severity Score (PASI)</i>				
Anteil der Patienten mit einer PASI-Reduktion von ≥ 75% in Woche 24	0,305	n.e.	0,363	0,724
Anteil der Patienten mit einer PASI-Reduktion von ≥ 90% in Woche 24	0,158	n.e.	0,480	0,735
Anteil der Patienten mit einer PASI-Reduktion von 100% in Woche 24	0,315	n.e.	0,128	0,251
<i>Betroffene Körperoberfläche (BSA)</i>				
Veränderung des prozentualen Anteils der betroffenen Körperoberfläche (BSA) von Baseline bis Woche 24	0,038	0,073	0,008	0,463
<i>Juckreiz NRS</i>				
Anteil der Patienten mit einer Reduktion des NRS Scores für Juckreiz um ≥ 4 Punkte in Woche 24	0,973	n.e.	0,970	0,907
<i>Hautschmerzen VAS</i>				
Veränderung des VAS Scores für Hautschmerzen von Baseline bis Woche 24	0,589	0,859	0,645	0,298
<i>Beteiligung von Gesicht und Hals bzw. Genitalbereich</i>				
Anteil der Patienten mit Erreichen einer Erscheinungsfreiheit von Gesicht und Hals in Woche 24	0,283	n.e.	0,233	0,806
Anteil der Patienten mit Erreichen einer Erscheinungsfreiheit im Genitalbereich in Woche 24	0,975	1,000	0,974	1,000
<i>Nail Psoriasis Severity Index (NAPSI)</i>				
Veränderung des NAPSI Scores für psoriatische Nagelbeteiligung von Baseline bis Woche 24	0,432	0,458	0,543	0,917
Anteil der Patienten mit einem NAPSI Score = 0 für psoriatische Nagelbeteiligung in Woche 24	0,247	n.e.	0,132	0,137
<i>EQ-5D</i>				
Veränderung des EQ-5D VAS Scores von Baseline bis Woche 24	0,875	0,632	0,858	0,794

<b>Merkmale Endpunkte</b>	<b>Vorbehandlung mit Biologikum (ja / nein)</b>	<b>Vorbehandlung mit Biologikum (keine / 1/2/≥ 3 Therapien)</b>	<b>Unzureichendes Ansprechen oder Verlust des Ansprechens auf jegliche vorherige Biologika-Therapie (ja / nein)<sup>a</sup></b>	<b>Vorbehandlung mit systemischer Therapie (keine / 1/2/≥ 3 Therapien)</b>
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>				
<i>SF-36</i>				
Anteil der Patienten mit Verbesserung des SF-36 Scores für gesundheitsbezogene Lebensqualität in Woche 24				
PCS (≥ 2,5)	0,155	n.e.	0,643	0,065
MCS (≥ 3,0)	0,912	n.e.	0,491	0,970
<i>Dermatology Life Quality Index (DLQI)</i>				
Anteil der Patienten mit nicht oder kaum beeinträchtigter krankheitsspezifischer Lebensqualität (DLQI 0 oder 1) in Woche 24	0,261	n.e.	0,330	0,671
<b>Sicherheit</b>				
<i>Unerwünschte Ereignisse</i>				
Anteil der Patienten mit UE bis Woche 24	0,197	n.e.	0,542	0,669
Anteil der Patienten mit SUE bis Woche 24	1,000	n.e.	1,000	1,000
Anteil der Patienten mit Abbruch der Behandlung wegen UE bis Woche 24	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.
<i>AESI (Inzidenz ≥ 4 Patienten in jeglichem Behandlungsarm)</i>				
Anteil der Patienten mit hepatischen Ereignissen bis Woche 24	0,987	n.e.	0,990	1,000
Anteil der Patienten mit Infektionen bis Woche 24	0,295	n.e.	0,128	0,988
Anteil der Patienten mit Reaktionen an der Injektionsstelle bis Woche 24	0,981	n.e.	0,977	1,000
<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; NAPS: Nail Psoriasis Severity Index; 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><sup>a</sup> Angabe von unzureichendem Ansprechen oder dem Verlust des Ansprechens als Grund für den Therapieabbruch durch den Patienten für mindestens eine Vortherapie.</p> <p>Grau unterlegte Felder zeigen Belege für potenzielle Interaktionen an.</p>				

Die Subgruppenanalysen zeigen einzelne Merkmale, für die sich in den entsprechenden Subgruppen unterschiedliche, statistisch signifikante Effekte zwischen den Behandlungsarmen ergeben. Ein konsistentes Bild für spezifische Vorteile oder Nachteile einzelner Subgruppen über eine hinreichende Anzahl von Endpunkten lässt sich nicht erkennen.

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 von/zueinander besteht.

Es ist daher nur eingeschränkt möglich, allein aus der Anzahl der auftretenden potenziellen Interaktionen auf eine Effektmodifikation zu schließen; vielmehr ist es wichtig, die jeweiligen Hinweise und Belege auf Plausibilität zu prüfen.

Insgesamt war die Anzahl der Belege für eine mögliche Interaktion über alle Subgruppen und Endpunkte sehr gering (acht Belege).

### **Metaanalysen**

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

#### **4.3.1.3.2.1 Morbidität – RCT**

##### **4.3.1.3.2.1.1 Psoriasis Area and Severity Index (PASI) – RCT**

Die Subgruppenergebnisse für den Anteil der Patienten mit einer PASI-Reduktion von  $\geq 75\%$  in Woche 24 der ITT Population sind in Tabelle 4-64 dargestellt.

Tabelle 4-64: Subgruppenergebnisse für den Anteil der Patienten mit einer PASI-Reduktion von  $\geq 75\%$  in Woche 24 in RCT IXORA-S mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population)

Studie Zielgröße Endpunkt	IXE	UST	IXE vs. UST		
	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)	RR [95% KI] p-Wert <sup>a</sup>	OR [95% KI] p-Wert <sup>a</sup>	RD [95% KI] p-Wert <sup>a</sup>
<b>IXORA-S</b>					
<b>Morbidität: Anteil der Patienten mit einer PASI-Reduktion von <math>\geq 75\%</math> in Woche 24</b>					
Geschlecht: p-Wert der Interaktion <sup>b</sup> : 0,032					
Weiblich	39/46 (84,78)	48/54 (88,89)	0,98 [0,83; 1,12] 0,733	0,81 [0,00; 1,80] 0,705	-0,02 [-0,15; 0,11] 0,736
Männlich	85/90 (94,44)	88/112 (78,57)	1,20 [1,07; 1,33] 0,003	4,68 [0,00; 9,43] 0,128	0,16 [0,07; 0,25] < 0,001
IXE: Ixekizumab; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; n.e.: nicht evaluierbar; OR: Odds Ratio; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko; UST: Ustekinumab.					
<sup>a</sup> RR, OR, RD und p-Wert wurden mittels logistischer Regression mit Termen für Gewicht, geografische Region, Behandlung und jeweilige Subgruppe sowie deren Interaktion mit Behandlung bestimmt. Fehlende Daten wurden mittels Non-Responder Imputation (NRI) imputiert.					
<sup>b</sup> p-Wert der Interaktion wurde mittels logistischer Regression wie unter Fussnote a bestimmt.					

Hinsichtlich der PASI-Reduktion von  $\geq 75\%$  in Woche 24 zeigte sich ein Beleg für eine Interaktion für das Merkmal Geschlecht ( $p = 0,032$ ).

In der größeren Subgruppe der Männer war der Anteil der Patienten mit Erreichen eines PASI 75 in Woche 24 im IXE-Arm statistisch signifikant größer als im UST-Arm (94,44% vs. 78,57%; RR = 1,20; 95% KI [1,07; 1,33];  $p = 0,003$ ).

In der kleineren Subgruppe der Frauen waren die Anteile der Patienten mit Erreichen eines PASI 75 im IXE- und UST-Arm relativ ausgeglichen (84,78% vs. 88,89%; RR = 0,98; 95% KI [0,83; 1,12]).

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 Ustekinumab. Aufgrund der überlappenden 95% KI der RR zwischen den Merkmalsausprägungen und einer fehlenden biologischen Rationale ist von keiner Effektmodifikation des Erreichens eines PASI 75 durch das Merkmal Geschlecht auszugehen.

Außerdem zeigten sich keine Belege auf eine potentielle Interaktion des Merkmals Geschlecht für das Erreichen eines PASI 90 und PASI 100; die Effektschätzer waren jeweils gleichgerichtet zu denen der Hauptanalyse.

Die Subgruppenergebnisse für den Anteil der Patienten mit einer PASI-Reduktion von  $\geq 90\%$  in Woche 24 der ITT Population sind in Tabelle 4-65 dargestellt.

Tabelle 4-65: Subgruppenergebnisse für den Anteil der Patienten mit einer PASI-Reduktion von  $\geq 90\%$  in Woche 24 in RCT IXORA-S mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population)

Studie Zielgröße Endpunkt	IXE	UST	IXE vs. UST		
	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)	RR [95% KI] p-Wert <sup>a</sup>	OR [95% KI] p-Wert <sup>a</sup>	RD [95% KI] p-Wert <sup>a</sup>
<b>IXORA-S</b>					
<b>Morbidität: Anteil der Patienten mit einer PASI-Reduktion von <math>\geq 90\%</math> in Woche 24</b>					
Geschlecht: p-Wert der Interaktion <sup>b</sup> : 0,066					
Weiblich	35/46 (76,09)	36/54 (66,67)	1,17 [0,88; 1,45] 0,248	1,77 [0,15; 3,39] 0,349	0,11 [-0,06; 0,29] 0,208
Männlich	78/90 (86,67)	62/112 (55,36)	1,57 [1,28; 1,86] < 0,001	5,37 [1,49; 9,25] 0,026	0,32 [0,20; 0,43] < 0,001
DLQI Baseline: p-Wert der Interaktion <sup>b</sup> : 0,123					
DLQI $\leq 10$	56/65 (86,15)	45/81 (55,56)	1,58 [1,24; 1,92] < 0,001	5,80 [0,73; 10,87] 0,062	0,32 [0,19; 0,46] < 0,001
DLQI > 10	57/71 (80,28)	53/85 (62,35)	1,29 [1,03; 1,55] 0,029	2,49 [0,65; 4,33] 0,112	0,18 [0,04; 0,32] 0,011
Vorbehandlung mit Biologikum (ja/nein): p-Wert der Interaktion <sup>b</sup> : 0,158					
Ja	16/18 (88,89)	11/25 (44,00)	2,03 [1,07; 3,00] 0,036	10,57 [0,00; 28,38] 0,291	0,45 [0,21; 0,70] < 0,001
Nein	97/118 (82,20)	87/141 (61,70)	1,35 [1,14; 1,55] 0,001	3,07 [1,24; 4,91] 0,026	0,21 [0,11; 0,32] < 0,001
DLQI: Dermatology Life Quality Index; IXE: Ixekizumab; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; n.e.: nicht evaluierbar; OR: Odds Ratio; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko; UST: Ustekinumab.					
<sup>a</sup> RR, OR, RD und p-Wert wurden mittels logistischer Regression mit Termen für Gewicht, Region, Behandlung und jeweilige Subgruppe sowie deren Interaktion mit Behandlung bestimmt. Fehlende Daten wurden mittels Non-Responder Imputation (NRI) imputiert.					
<sup>b</sup> p-Wert der Interaktion wurde mittels logistischer Regression wie unter Fussnote a bestimmt.					

Hinsichtlich des Anteils der Patienten mit einer PASI-Reduktion von  $\geq 90\%$  in Woche 24 zeigten sich drei Hinweise, aber kein Beleg für eine mögliche Interaktion bezüglich der ausgewerteten Subgruppen. Dabei sind alle Effekte gleichgerichtet und unterscheiden sich ausschließlich in der Effektstärke.

Die Subgruppenergebnisse für den Anteil der Patienten mit einer PASI-Reduktion von 100% in Woche 24 der ITT Population sind in Tabelle 4-66 dargestellt.

Tabelle 4-66: Subgruppenergebnisse für den Anteil der Patienten mit einer PASI-Reduktion von 100% in Woche 24 in RCT IXORA-S mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population)

Studie Zielgröße Endpunkt	IXE	UST	IXE vs. UST		
	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)	RR [95% KI] p-Wert <sup>a</sup>	OR [95% KI] p-Wert <sup>a</sup>	RD [95% KI] p-Wert <sup>a</sup>
<b>IXORA-S</b>					
<b>Morbidität: Anteil der Patienten mit einer PASI-Reduktion von 100% in Woche 24</b>					
Geografische Region (Deutschland, andere Länder): p-Wert der Interaktion <sup>b</sup> : 0,018					
Deutschland	15/26 (57,69)	4/40 (10,00)	6,01 [0,00;12,02] 0,101	12,89 [0,00;29,77] 0,166	0,48 [0,27; 0,70] < 0,001
Andere Länder	52/110 (47,27)	35/126 (27,78)	1,74 [1,13; 2,35] 0,017	2,42 [1,09; 3,75] 0,036	0,20 [0,08; 0,33] 0,001
Vorbehandlung mit systemischer Therapie (außer Biologikum) (ja/nein): p-Wert der Interaktion <sup>b</sup> : 0,177					
Ja	62/126 (49,21)	38/152 (25,00)	2,07 [1,36; 2,77] 0,003	3,12 [1,48; 4,75] 0,011	0,26 [0,14; 0,37] < 0,001
Nein	5/10 (50,00)	1/14 (7,14)	7,19 [0,00;21,62] 0,399	13,37 [0,00;45,54] 0,449	0,43 [0,09; 0,77] 0,014
Unzureichendes Ansprechen oder Verlust des Ansprechens auf jegliche vorherige systemische Therapie (außer Biologikum) <sup>c</sup> : p-Wert der Interaktion <sup>b</sup> : 0,091					
Ja	45/95 (47,37)	33/123 (26,83)	1,85 [1,16; 2,55] 0,016	2,64 [1,09; 4,18] 0,037	0,22 [0,09; 0,35] 0,001
Nein	22/41 (53,66)	6/43 (13,95)	3,97 [0,77; 7,18] 0,068	7,44 [0,00;15,44] 0,113	0,40 [0,22; 0,59] < 0,001

Studie Zielgröße Endpunkt	IXE	UST	IXE vs. UST		
	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)	RR [95% KI] p-Wert <sup>a</sup>	OR [95% KI] p-Wert <sup>a</sup>	RD [95% KI] p-Wert <sup>a</sup>
Unzureichendes Ansprechen oder Verlust des Ansprechens auf jegliche vorherige Biologika-Therapie <sup>c</sup> : p-Wert der Interaktion <sup>b</sup> : 0,128					
Ja	1/9 (11,11)	3/14 (21,43)	0,49 [0,00; 1,55] 0,345	0,43 [0,00; 1,51] 0,300	-0,11 [-0,39; 0,18] 0,471
Nein	66/127 (51,97)	36/152 (23,68)	2,31 [1,51; 3,10] 0,001	3,75 [1,77; 5,73] 0,006	0,30 [0,18; 0,41] < 0,001
IXE: Ixekizumab; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; n.e.: nicht evaluierbar; OR: Odds Ratio; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko; UST: Ustekinumab.					
<sup>a</sup> RR, OR, RD und p-Wert wurden mittels logistischer Regression mit Termen für Gewicht, geografische Region, Behandlung und jeweilige Subgruppe sowie deren Interaktion mit Behandlung bestimmt. Fehlende Daten wurden mittels Non-Responder Imputation (NRI) imputiert.					
<sup>b</sup> p-Wert der Interaktion wurde mittels logistischer Regression wie unter Fussnote a bestimmt.					
<sup>c</sup> Angabe von unzureichendem Ansprechen oder dem Verlust des Ansprechens als Grund für den Therapieabbruch durch den Patienten für mindestens eine Vortherapie.					

Hinsichtlich des Anteils der Patienten mit einer PASI-Reduktion von 100% in Woche 24 zeigten sich drei Hinweise und ein Beleg für eine mögliche Interaktion bezüglich der ausgewerteten Subgruppen.

Der Beleg für eine Interaktion ergab sich für das Merkmal geografische Region (Deutschland, andere Länder) ( $p = 0,018$ ):

Sowohl in Deutschland als auch in anderen Ländern erreichte in Woche 24 ein größerer Anteil der Patienten im IXE-Arm einen PASI 100 als im UST-Arm.

In der kleineren Subgruppe der Patienten aus Deutschland betrug das  $RR = 6,01$  (95% KI [0,00; 12,02]) zugunsten von Ixekizumab, wobei das Ergebnis statistisch nicht signifikant war ( $p = 0,101$ ); die Breite des 95% KI weist zudem auf eine zu geringe Fallzahl hin.

In der größeren Subgruppe der Patienten aus anderen Ländern betrug das  $RR = 1,74$  (95% KI [1,13; 2,35]) zugunsten von Ixekizumab; der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war statistisch signifikant ( $p = 0,017$ ).

Der Effekt zugunsten von Ixekizumab ist in beiden Subgruppen gleichgerichtet zur Hauptanalyse.

Eine Effektmodifikation durch das Merkmal geografische Region ist daher nicht abzuleiten.

#### 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 4-67 dargestellt.

Tabelle 4-67: Subgruppenergebnisse für die Veränderung des prozentualen Anteils der betroffenen Körperoberfläche von Baseline bis Woche 24 in RCT IXORA-S mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population)

Studie Zielgröße Endpunkt	IXE			UST			IXE vs. UST Differenz $\Delta$ [95% KI] p-Wert <sup>a</sup> Hedges' g [95% KI]
	Baseline N' MW (SD)	Wo 24 N' MW (SD)	$\Delta$ LS Mean (SE) <sup>a</sup>	Baseline N' MW (SD)	Wo 24 N' MW (SD)	$\Delta$ LS Mean (SE) <sup>a</sup>	
<b>IXORA-S</b>							
<b>Morbidität: Veränderung des prozentualen Anteils der betroffenen Körperoberfläche (BSA) von Baseline bis Woche 24</b>							
Ethnische Zugehörigkeit: p-Wert der Interaktion <sup>b</sup> : 0,038							
Kaukasier	125 26,35 (15,83)	123 1,81 (4,02)	-24,41 (0,73)	157 27,36 (16,94)	156 4,40 (7,34)	-22,02 (0,65)	-2,39 [-4,06; -0,73] 0,005 -0,29 [-0,53; -0,06]
Schwarze od. Afro- Amerikaner	3 30,67 (13,65)	3 0,67 (1,15)	-27,45 (4,08)	1 23,00 n.e.	1 10,00 n.e.	-17,79 (7,06)	-9,66 [-25,64; 6,32] 0,235 n.e. n.e.
Amerik. Indianer od. Ureinwohner Alaskas	0 n.e.	0 n.e.	n.e.	0 n.e.	0 n.e.	n.e.	n.e.
Asiaten	4 18,00 (9,20)	4 5,50 (9,71)	-20,09 (3,59)	5 32,20 (13,65)	5 21,40 (31,42)	-4,38 (3,20)	-15,71 [-25,05; -6,37] 0,001 -1,95 [-3,42; -0,47]
Ureinwohner Hawaii od. andere pazifische Inselbewohner	0 n.e.	0 n.e.	n.e.	0 n.e.	0 n.e.	n.e.	n.e.

Studie Zielgröße Endpunkt	IXE			UST			IXE vs. UST Differenz $\Delta$ [95% KI] p-Wert <sup>a</sup> Hedges' g [95% KI]
	Baseline N' MW (SD)	Wo 24 N' MW (SD)	$\Delta$ LS Mean (SE) <sup>a</sup>	Baseline N' MW (SD)	Wo 24 N' MW (SD)	$\Delta$ LS Mean (SE) <sup>a</sup>	
Mehrere Zugehörig- keiten	2 13,50 (0,71)	2 2,50 (3,54)	-11,92 (5,04)	1 18,00 n.e.	1 2,00 n.e.	-12,81 (7,06)	0,89 [-15,97; 17,76] 0,917 n.e. n.e.
Krankheitsschwere/Baseline PASI: p-Wert der Interaktion <sup>b</sup> : 0,096							
PASI < 20	85 18,28 (8,83)	84 1,80 (3,68)	-16,62 (0,87)	107 19,63 (9,42)	107 3,84 (6,67)	-14,81 (0,77)	-1,81 [-3,88; 0,27] 0,088 -0,23 [-0,51; 0,06]
PASI $\geq$ 20	51 40,71 (16,76)	50 2,32 (5,09)	-38,16 (1,07)	59 41,83 (17,49)	58 7,07 (12,32)	-33,43 (1,02)	-4,73 [-7,47; -1,99] < 0,001 -0,61 [-1,00; -0,23]
Vorbehandlung mit Biologikum (ja/nein): p-Wert der Interaktion <sup>b</sup> : 0,038							
Ja	18 39,83 (18,18)	17 2,76 (5,37)	-29,71 (1,76)	25 28,16 (15,06)	25 8,80 (15,66)	-22,51 (1,48)	-7,20 [-11,64; -2,75] 0,002 -0,96 [-1,60; -0,32]
Nein	118 24,69 (15,31)	117 1,88 (4,08)	-23,59 (0,75)	141 27,40 (17,00)	140 4,29 (7,32)	-21,48 (0,69)	-2,12 [-3,88; -0,35] 0,019 -0,26 [-0,51; -0,01]
Vorbehandlung mit Biologikum (Anzahl der Therapien): p-Wert der Interaktion <sup>b</sup> : 0,073							
Keine	118 24,69 (15,31)	117 1,88 (4,08)	-23,52 (0,75)	141 27,40 (17,00)	140 4,29 (7,32)	-21,41 (0,69)	-2,11 [-3,87; -0,34] 0,019 -0,26 [-0,50; -0,01]
1 Therapie	12 36,50 (17,24)	12 2,67 (5,94)	-27,82 (2,07)	18 26,44 (15,67)	18 6,89 (9,29)	-22,49 (1,72)	-5,33 [-10,59; -0,08] 0,047 -0,72 [-1,45; 0,02]
2 Therapien	5 44,60 (21,44)	4 2,75 (4,86)	-32,38 (3,61)	7 32,57 (13,41)	7 13,71 (26,39)	-20,84 (2,75)	-11,54 [-20,34; -2,75] 0,010 -1,45 [-2,73; -0,18]

Studie Zielgröße Endpunkt	IXE			UST			IXE vs. UST Differenz $\Delta$ [95% KI] p-Wert <sup>a</sup> Hedges' g [95% KI]
	Baseline	Wo 24	$\Delta$	Baseline	Wo 24	$\Delta$	
	N' MW (SD)	N' MW (SD)	LS Mean (SE) <sup>a</sup>	N' MW (SD)	N' MW (SD)	LS Mean (SE) <sup>a</sup>	
$\geq 3$ Therapien	1 56,00 n.e.	1 4,00 n.e.	-52,23 (7,16)	0 n.e.	0 n.e.	n.e.	n.e.
Unzureichendes Ansprechen oder Verlust des Ansprechens auf jegliche vorherige Biologika-Therapie <sup>c</sup> : p-Wert der Interaktion <sup>b</sup> : 0,008							
Ja	9 48,78 (16,98)	8 3,00 (3,30)	-33,09 (2,54)	14 28,21 (15,61)	14 11,71 (18,95)	-22,15 (1,95)	-10,94 [-17,19; -4,69] < 0,001 -1,45 [-2,39; -0,51]
Nein	127 25,13 (15,33)	126 1,93 (4,31)	-23,72 (0,72)	152 27,45 (16,82)	151 4,35 (7,48)	-21,56 (0,66)	-2,17 [-3,85; -0,48] 0,012 -0,27 [-0,50; -0,03]
BSA: Body Surface Area; IXE: Ixekizumab; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares; MW: Mittelwert; N': Anzahl der Patienten in der Analyse; n.e.: nicht evaluierbar; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; UST: Ustekinumab; Wo: Woche.							
<sup>a</sup> p-Werte wurden mittels Kovarianzanalyse mit Termen für Baseline, Gewicht, Region, Behandlung, Subgruppe sowie deren Interaktion mit Behandlung bestimmt. Fehlende Daten wurden mittels modified Baseline-Observation Carried Forward (mBOCF) imputiert.							
<sup>b</sup> p-Wert der Interaktion wurde mittels Kovarianzanalyse wie unter Fussnote a bestimmt.							
<sup>c</sup> Angabe von unzureichendem Ansprechen oder dem Verlust des Ansprechens als Grund für den Therapieabbruch durch den Patienten für mindestens eine Vortherapie.							
$\Delta$ entspricht der mittleren Veränderung gegenüber Baseline; Differenz $\Delta$ entspricht dem Behandlungsarm-Unterschied.							

Hinsichtlich der Veränderung des prozentualen Anteils der betroffenen Körperoberfläche von Baseline bis Woche 24 zeigten sich zwei Hinweise und drei Belege für eine mögliche Interaktion bezüglich der ausgewerteten Subgruppen.

Die Belege für eine Interaktion ergaben sich für die Merkmale ethnische Zugehörigkeit ( $p = 0,038$ ), Vorbehandlung mit Biologikum (ja/nein) ( $p = 0,038$ ) und unzureichendes Ansprechen oder Verlust des Ansprechens auf jegliche vorherige Biologika-Therapie ( $p = 0,008$ ).

### Ethnische Zugehörigkeit

In der Subgruppe der Kaukasier und der Asiaten zeigte sich eine statistisch signifikant stärkere Abnahme des prozentualen Anteils der betroffenen Körperoberfläche im IXE-Arm

im Vergleich zum UST-Arm (Kaukasier: Differenz  $\Delta = -2,39$  (95% KI [-4,06; -0,73];  $p = 0,005$ ; Asiaten: Differenz  $\Delta = -15,71$  (95% KI [-25,05; -6,37];  $p = 0,001$ ).

Die Subgruppen der Schwarzen oder Afroafrikaner und mehrerer Zugehörigkeiten sind aufgrund der geringen Fallzahl nicht interpretierbar.

Somit lässt sich keine Effektmodifikation durch das Merkmal ethnische Zugehörigkeit für die Veränderung des prozentualen Anteils der betroffenen Körperoberfläche von Baseline bis Woche 24 ableiten.

### **Vorbehandlung mit Biologikum (ja/nein)**

In der Subgruppe der Patienten mit und ohne Biologikum-Vorbehandlung zeigte sich jeweils eine statistisch signifikant stärkere Abnahme des prozentualen Anteils der betroffenen Körperoberfläche im IXE-Arm im Vergleich zum UST-Arm (Vorbehandlung mit Biologikum: Differenz  $\Delta = -7,20$  (95% KI [-11,64; -2,75];  $p = 0,002$ ; keine Vorbehandlung mit Biologikum: Differenz  $\Delta = -2,12$  (95% KI [-3,88; -0,35];  $p = 0,019$ ).

Aufgrund der gleichgerichteten Effekte und überlappenden 95% KI der Differenz  $\Delta$  zwischen den Merkmalsausprägungen lässt sich keine Effektmodifikation durch das Merkmal Vorbehandlung mit Biologikum (ja/nein) für die Veränderung des prozentualen Anteils der betroffenen Körperoberfläche von Baseline bis Woche 24 ableiten.

### **Unzureichendes Ansprechen oder Verlust des Ansprechens auf jegliche vorherige Biologika-Therapie**

In beiden Subgruppen des Merkmals unzureichendes Ansprechen oder Verlust des Ansprechens auf jegliche vorherige Biologika-Therapie war die Verringerung des prozentualen Anteils der betroffenen Körperoberfläche unter Ixekizumab statistisch signifikant größer als unter Ustekinumab: In der Subgruppe der Patienten mit unzureichendem Ansprechen bzw. Verlust des Ansprechens auf vorherige Biologika-Therapie betrug die Differenz  $\Delta = -10,94$  (95% KI [-17,19; -4,69];  $p < 0,001$ ); in der Subgruppe ohne unzureichendes Ansprechen bzw. Verlust des Ansprechens auf vorherige Biologika-Therapie betrug die Differenz  $\Delta = -2,17$  (95% KI [-3,85; -0,48];  $p = 0,012$ ).

Aufgrund der gleichgerichteten Effekte und überlappenden 95% KI der Differenz  $\Delta$  zwischen den Merkmalsausprägungen lässt sich keine Effektmodifikation durch das Merkmal unzureichendes Ansprechen oder Verlust des Ansprechens auf jegliche vorherige Biologika-Therapie für die Veränderung des prozentualen Anteils der betroffenen Körperoberfläche von Baseline bis Woche 24 ableiten.

**4.3.1.3.2.1.3 Juckreiz NRS – RCT**

Die Subgruppenergebnisse für den Anteil der Patienten mit einer Reduktion des NRS Scores für Juckreiz um  $\geq 4$  Punkte in Woche 24 in der Itch NRS Population sind in Tabelle 4-68 dargestellt.

Tabelle 4-68: Subgruppenergebnisse für den Anteil der Patienten mit einer Reduktion des Juckreizes um  $\geq 4$  Punkte in Woche 24 in RCT IXORA-S mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Itch NRS Population<sup>a</sup>)

Studie Zielgröße Endpunkt	IXE	UST	IXE vs. UST		
	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)	RR [95% KI] p-Wert <sup>b</sup>	OR [95% KI] p-Wert <sup>b</sup>	RD [95% KI] p-Wert <sup>b</sup>
<b>IXORA-S</b>					
<b>Morbidität: Anteil der Patienten mit einer Reduktion des NRS Scores für Juckreiz um <math>\geq 4</math> Punkte in Woche 24</b>					
DLQI Baseline: p-Wert der Interaktion <sup>c</sup> : 0,088					
DLQI $\leq 10$	41/44 (93,18)	39/55 (70,91)	1,31 [1,07; 1,56] 0,012	5,69 [0,00;13,19] 0,219	0,22 [0,08; 0,36] 0,002
DLQI $> 10$	53/66 (80,30)	59/81 (72,84)	1,10 [0,90; 1,30] 0,310	1,52 [0,32; 2,72] 0,391	0,07 [-0,06; 0,21] 0,286
DLQI: Dermatology Life Quality Index; IXE: Ixekizumab; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; n.e.: nicht evaluierbar; OR: Odds Ratio; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko; UST: Ustekinumab.					
<sup>a</sup> Itch NRS Population definiert als Patienten in der ITT Population mit einem Juckreiz NRS Score $\geq 4$ bei Baseline.					
<sup>b</sup> RR, OR, RD und p-Wert wurden mittels logistischer Regression mit Termen für Gewicht, Region, Behandlung und jeweilige Subgruppe sowie deren Interaktion mit Behandlung bestimmt. Fehlende Daten wurden mittels Non-Responder Imputation (NRI) imputiert.					
<sup>c</sup> p-Wert der Interaktion wurde mittels logistischer Regression wie unter Fussnote a bestimmt.					

Hinsichtlich des Anteils der Patienten mit einer Reduktion des NRS Scores für Juckreiz um  $\geq 4$  Punkte in Woche 24 zeigte sich ein Hinweis, aber kein Beleg für eine mögliche Interaktion bezüglich der ausgewerteten Subgruppen.

**4.3.1.3.2.1.4 Hautschmerzen VAS – RCT**

Die Subgruppenergebnisse für die Veränderung der Hautschmerzen von Baseline bis Woche 24 bei Patienten der ITT Population sind in Tabelle 4-69 dargestellt.

Tabelle 4-69: Subgruppenergebnisse für die Veränderung der Hautschmerzen von Baseline bis Woche 24 in RCT IXORA-S mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population)

Studie Zielgröße Endpunkt	IXE			UST			IXE vs. UST Differenz $\Delta$ [95% KI] p-Wert <sup>a</sup> Hedges' g [95% KI]
	Baseline N'	Wo 24 N'	$\Delta$	Baseline N'	Wo 24 N'	$\Delta$	
	MW (SD)	MW (SD)	LS Mean (SE) <sup>a</sup>	MW (SD)	MW (SD)	LS Mean (SE) <sup>a</sup>	
<b>IXORA-S</b>							
<b>Morbidität: Veränderung des VAS Scores für Hautschmerzen von Baseline bis Woche 24</b>							
Alter: p-Wert der Interaktion <sup>b</sup> : 0,037							
< 65 Jahre	129 42,91 (33,24)	128 7,49 (16,99)	-33,24 (1,47)	157 39,29 (31,06)	156 7,80 (14,15)	-32,43 (1,37)	-0,81 [-4,27; 2,64] 0,644 -0,05 [-0,28; 0,19]
≥ 65 Jahre	6 49,67 (34,58)	6 0,83 (1,60)	-43,96 (6,09)	9 41,78 (26,66)	9 17,44 (17,49)	-26,47 (4,91)	-17,49 [-32,79; -2,19] 0,025 -1,11 [-2,16; -0,06]
Ethnische Zugehörigkeit: p-Wert der Interaktion <sup>b</sup> : 0,166							
Kaukasier	125 42,55 (32,89)	123 6,40 (14,85)	-34,56 (1,52)	157 40,10 (30,26)	156 8,66 (14,77)	-31,99 (1,37)	-2,57 [-6,07; 0,93] 0,150 -0,15 [-0,39; 0,09]
Schwarze od. Afro- Amerikaner	3 60,67 (39,83)	3 0,33 (0,58)	-67,65 (8,57)	1 95,00 n.e.	1 4,00 n.e.	-71,14 (14,83)	3,49 [-30,10; 37,07] 0,838 n.e. n.e.
Amerik. Indianer od. Ureinwohner Alaskas	0 n.e.	0 n.e.	n.e.	0 n.e.	0 n.e.	n.e.	n.e.
Asiaten	4 55,00 (41,43)	4 29,00 (47,83)	-17,15 (7,54)	5 31,00 (35,97)	5 3,80 (4,76)	-37,16 (6,71)	20,01 [0,40; 39,62] 0,046 1,18 [-0,11; 2,47]

Studie Zielgröße Endpunkt	IXE			UST			IXE vs. UST Differenz $\Delta$ [95% KI] p-Wert <sup>a</sup> Hedges' g [95% KI]
	Baseline	Wo 24	$\Delta$	Baseline	Wo 24	$\Delta$	
	N' MW (SD)	N' MW (SD)	LS Mean (SE) <sup>a</sup>	N' MW (SD)	N' MW (SD)	LS Mean (SE) <sup>a</sup>	
Ureinwohner Hawaii's od. andere pazifische Inselbewohner	0 n.e.	0 n.e.	n.e.	0 n.e.	0 n.e.	n.e.	n.e.
Mehrere Zugehörig- keiten	2 14,50 (20,51)	2 3,50 (0,71)	-9,01 (10,57)	1 0,00 n.e.	1 0,00 n.e.	-10,40 (14,82)	1.39 [-34.01; 36.79] 0.938 n.e. n.e.

IXE: Ixekizumab; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares; MW: Mittelwert; N': Anzahl der Patienten in der Analyse; n.e.: nicht evaluierbar; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; UST: Ustekinumab; : VAS: visuelle Analogskala; Wo: Woche.

<sup>a</sup> p-Werte wurden mittels Kovarianzanalyse mit Termen für Baseline, Gewicht, Region, Behandlung, Subgruppe sowie deren Interaktion mit Behandlung bestimmt. Fehlende Daten wurden mittels modified Baseline-Observation Carried Forward (mBOCF) imputiert.

<sup>b</sup> p-Wert der Interaktion wurde mittels Kovarianzanalyse wie unter Fussnote a bestimmt.  
 $\Delta$  entspricht der mittleren Veränderung gegenüber Baseline; Differenz  $\Delta$  entspricht dem Behandlungsarm-Unterschied.

Hinsichtlich der Veränderung des VAS Scores für Hautschmerzen von Baseline bis Woche 24 zeigten sich ein Hinweis und ein Beleg für eine mögliche Interaktion bezüglich der ausgewerteten Subgruppen.

Der Beleg für eine Interaktion ergab sich für das Merkmal Alter ( $p = 0,037$ ).

In der kleineren Subgruppe der Patienten  $\geq 65$  Jahre war die Verringerung des Hautschmerzen VAS Scores unter Ixekizumab statistisch signifikant höher als unter Ustekinumab mit einer Differenz  $\Delta = -17,49$  (95% KI [-32,79; -2,19];  $p = 0,025$ ).

In der größeren Subgruppe der Patienten  $< 65$  Jahre betrug die Differenz  $\Delta = -0,81$  (95% KI [-4,27; 2,64];  $p = 0,644$ ).

Die Ergebnisse der Subgruppe für Patienten  $< 65$  Jahre entsprechen den Ergebnissen der Hauptanalyse, bei der kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen feststellbar war. Die stärkere Reduktion der Hautschmerzen bei Patienten  $\geq 65$  Jahren ist angesichts der Breite des 95% KI nicht ausreichend gesichert.

Somit lässt sich keine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter für die Veränderung der Hautschmerzen von Baseline bis Woche 24 ableiten.

#### 4.3.1.3.2.1.5 Gesichts- und Hals-Beteiligung – RCT

Die Subgruppenergebnisse für den Anteil der Patienten in der Face/Neck Ps Population mit Erreichen einer Erscheinungsfreiheit von Gesicht und Hals in Woche 24 sind in Tabelle 4-70 dargestellt.

Tabelle 4-70: Subgruppenergebnisse für den Anteil der Patienten mit Erreichen einer Erscheinungsfreiheit von Gesicht und Hals in Woche 24 in RCT IXORA-S mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Face/Neck Ps Population<sup>a</sup>)

Studie Zielgröße Endpunkt	IXE	UST	IXE vs. UST		
	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)	RR [95% KI] p-Wert <sup>b</sup>	OR [95% KI] p-Wert <sup>b</sup>	RD [95% KI] p-Wert <sup>b</sup>
<b>IXORA-S</b>					
<b>Morbidität: Anteil der Patienten mit Erreichen einer Erscheinungsfreiheit von Gesicht und Hals in Woche 24<sup>c</sup></b>					
Gewicht: p-Wert der Interaktion <sup>d</sup> : 0,148					
≤ 100,0 kg	43/49 (87,76)	45/60 (75,00)	1,16 [0,96; 1,36] 0,115	2,41 [0,00; 4,95] 0,272	0,12 [-0,02; 0,26] 0,084
> 100,0 kg	10/13 (76,92)	23/27 (85,19)	0,91 [0,62; 1,20] 0,532	0,57 [0,00; 1,55] 0,388	-0,08 [-0,34; 0,18] 0,542
DLQI Baseline: p-Wert der Interaktion <sup>d</sup> : 0,022					
DLQI ≤ 10	25/26 (96,15)	31/42 (73,81)	1,28 [1,04; 1,52] 0,020	12,18 [0,00; 39,88] 0,425	0,21 [0,07; 0,36] 0,004
DLQI > 10	28/36 (77,78)	37/45 (82,22)	0,94 [0,75; 1,14] 0,577	0,73 [0,00; 1,56] 0,517	-0,05 [-0,22; 0,12] 0,586
DLQI: Dermatology Life Quality Index; IXE: Ixekizumab; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; n.e.: nicht evaluierbar; OR: Odds Ratio; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko; UST: Ustekinumab.					
<sup>a</sup> Face/Neck Ps Population definiert als Patienten in der ITT Population mit sichtbarer Psoriasis in Gesicht und/oder am Hals zu Baseline.					
<sup>b</sup> RR, OR, RD und p-Wert wurden mittels logistischer Regression mit Termen für Gewicht, geografische Region, Behandlung und jeweilige Subgruppe sowie deren Interaktion mit Behandlung bestimmt. Fehlende Daten wurden mittels Non-Responder Imputation (NRI) imputiert.					
<sup>c</sup> Erreichen einer Erscheinungsfreiheit definiert als sichtbare Psoriasis bei Baseline und keine sichtbare Psoriasis in Woche 24 in Gesicht/Hals.					
<sup>d</sup> p-Wert der Interaktion wurde mittels logistischer Regression wie unter Fussnote b bestimmt.					

Hinsichtlich des Anteils der Patienten mit Erreichen einer Erscheinungsfreiheit von Gesicht und Hals in Woche 24 zeigten sich ein Hinweis und ein Beleg für eine Interaktion bezüglich der ausgewerteten Subgruppen.

Der Beleg für eine Interaktion ergab sich für das Merkmal DLQI/Baseline ( $p = 0,022$ ).

In der Subgruppe der Patienten mit  $DLQI \leq 10$  zu Baseline (Face/Neck Ps Population) erreichte im IXE-Arm ein statistisch signifikant größerer Anteil der Patienten eine Erscheinungsfreiheit von Gesicht und Hals als im UST-Arm (RR = 1,28; 95% KI [1,04; 1,52];  $p = 0,020$ ); in der Subgruppe der Patienten mit  $DLQI > 10$  zeigte sich kein Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (RR = 0,94; 95% KI [0,75; 1,14],  $p = 0,577$ ).

In der Subgruppe der Patienten mit  $DLQI > 10$  entsprach das Ergebnis der Subgruppe dem Ergebnis der Hauptanalyse. Die 95% KI der RR zwischen den beiden Merkmalsausprägungen ( $DLQI \leq 10$  vs.  $DLQI > 10$ ) überlappten.

Eine Effektmodifikation des Erreichens einer Erscheinungsfreiheit von Gesicht und Hals in Woche 24 durch das Merkmal DLQI/Baseline ist damit nicht abzuleiten.

**4.3.1.3.2.1.6 Beteiligung des Genitalbereichs – RCT**

Die Subgruppenergebnisse für den Anteil der Patienten in der Genital Ps Population mit Erreichen einer Erscheinungsfreiheit im Genitalbereich in Woche 24 sind in Tabelle 4-71 dargestellt.

Tabelle 4-71: Subgruppenergebnisse für den Anteil der Patienten mit Erreichen einer Erscheinungsfreiheit im Genitalbereich in Woche 24 in RCT IXORA-S mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Genital Ps Populationa)

Studie Zielgröße Endpunkt	IXE	UST	IXE vs. UST		
	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)	RR [95% KI] p-Wert <sup>b</sup>	OR [95% KI] p-Wert <sup>b</sup>	RD [95% KI] p-Wert <sup>b</sup>
<b>IXORA-S</b>					
<b>Morbidität: Anteil der Patienten mit Erreichen einer Erscheinungsfreiheit im Genitalbereich in Woche 24<sup>c</sup></b>					
Unzureichendes Ansprechen oder Verlust des Ansprechens auf jegliche vorherige systemische Therapie (außer Biologikum) <sup>d</sup> : p-Wert der Interaktion <sup>e</sup> : 0,197					
Ja	25/27 (92,59)	36/46 (78,26)	1,18 [0,96; 1,39] 0,107	3,47 [0,00; 9,14] 0,387	0,14 [-0,02; 0,29] 0,076
Nein	12/14 (85,71)	18/19 (94,74)	0,91 [0,70; 1,12] 0,410	0,35 [0,00; 1,23] 0,142	-0,08 [-0,29; 0,12] 0,421
IXE: Ixekizumab; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; n.e.: nicht evaluierbar; OR: Odds Ratio; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko; UST: Ustekinumab.					
<sup>a</sup> Genital Ps Population definiert als Patienten in der ITT Population mit sichtbarer Psoriasis im Genitalbereich bei Baseline.					
<sup>b</sup> RR, OR, RD und p-Wert wurden mittels logistischer Regression mit Termen für Gewicht, geografische Region, Behandlung und jeweilige Subgruppe sowie deren Interaktion mit Behandlung bestimmt. Fehlende Daten wurden mittels Non-Responder Imputation (NRI) imputiert.					
<sup>c</sup> Erreichen einer Erscheinungsfreiheit definiert als Psoriasis bei Baseline und keine Psoriasis in Woche 24 im Genitalbereich.					
<sup>d</sup> Angabe von unzureichendem Ansprechen oder dem Verlust des Ansprechens als Grund für den Therapieabbruch durch den Patienten für mindestens eine Vortherapie.					
<sup>e</sup> p-Wert der Interaktion wurde mittels logistischer Regression wie unter Fussnote b bestimmt.					

Hinsichtlich des Anteils der Patienten mit Erreichen einer Erscheinungsfreiheit im Genitalbereich in Woche 24 zeigte sich ein Hinweis, aber kein Beleg für eine mögliche Interaktion bezüglich der ausgewerteten Subgruppen.

**4.3.1.3.2.1.7 Nail Psoriasis Severity Index (NAPSI) – RCT**

Die Subgruppenergebnisse für die Veränderung der psoriatischen Nagelbeteiligung von Baseline bis Woche 24 bei Patienten in der Nail Ps Population sind in Tabelle 4-72 dargestellt.

Tabelle 4-72: Subgruppenergebnisse für die Veränderung der psoriatischen Nagelbeteiligung von Baseline bis Woche 24 in RCT IXORA-S mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Nail Ps Population<sup>a</sup>)

Studie Zielgröße Endpunkt	IXE			UST			IXE vs. UST Differenz $\Delta$ [95% KI] p-Wert <sup>b</sup> Hedges' g [95% KI]
	Baseline N' MW (SD)	Wo 24 N' MW (SD)	$\Delta$ LS Mean (SE) <sup>b</sup>	Baseline N' MW (SD)	Wo 24 N' MW (SD)	$\Delta$ LS Mean (SE) <sup>b</sup>	
<b>IXORA-S</b>							
<b>Morbidität: Veränderung des NAPSI Scores für psoriatische Nagelbeteiligung von Baseline bis Woche 24</b>							
Geschlecht: p-Wert der Interaktion <sup>c</sup> : 0,059							
Weiblich	24 23,04 (17,10)	24 8,50 (12,33)	-13,90 (2,11)	25 24,20 (18,69)	25 10,60 (10,03)	-11,64 (2,07)	-2,26 [-7,75; 3,23] 0,418 -0,21 [-0,77; 0,34]
Männlich	60 30,38 (20,71)	60 4,92 (7,70)	-22,26 (1,39)	80 25,00 (20,55)	77 12,22 (14,05)	-13,81 (1,23)	-8,45 [-11,77; -5,12] < 0,001 -0,78 [-1,13; -0,43]
DLQI Baseline: p-Wert der Interaktion <sup>c</sup> : 0,168							
DLQI $\leq$ 10	37 24,19 (18,26)	37 3,32 (5,33)	-19,90 (1,67)	47 23,49 (19,44)	44 11,70 (14,29)	-10,95 (1,60)	-8,96 [-13,29; -4,62] < 0,001 -0,85 [-1,30; -0,40]
DLQI > 10	47 31,51 (20,76)	47 8,00 (11,16)	-19,65 (1,61)	58 25,88 (20,60)	58 11,91 (12,34)	-14,77 (1,39)	-4,88 [-8,72; -1,04] 0,013 -0,45 [-0,84; -0,06]

Studie Zielgröße Endpunkt	IXE			UST			IXE vs. UST
	Baseline	Wo 24	Δ	Baseline	Wo 24	Δ	Differenz Δ
	N' MW (SD)	N' MW (SD)	LS Mean (SE) <sup>b</sup>	N' MW (SD)	N' MW (SD)	LS Mean (SE) <sup>b</sup>	[95% KI] p-Wert <sup>b</sup> Hedges' g [95% KI]
Unzureichendes Ansprechen oder Verlust des Ansprechens auf jegliche vorherige systemische Therapie (außer Biologikum) <sup>d</sup> : p-Wert der Interaktion <sup>c</sup> : 0,044							
Ja	57 27,89 (20,51)	57 6,14 (10,00)	-19,14 (1,40)	78 24,46 (20,35)	76 10,51 (12,88)	-14,14 (1,21)	-5,00 [-8,36; -1,64] 0,004 -0,47 [-0,82; -0,13]
Nein	27 29,11 (18,97)	27 5,52 (7,84)	-21,07 (1,99)	27 25,81 (19,44)	26 15,65 (13,41)	-9,64 (2,07)	-11,42 [-16,70; -6,15] < 0,001 -1,08 [-1,64; -0,51]
DLQI: Dermatology Life Quality Index; IXE: Ixekizumab; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares; MW: Mittelwert; N': Anzahl der Patienten in der Analyse; NAPSI: Nail Psoriasis Severity Index; n.e.: nicht evaluierbar; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; UST: Ustekinumab; Wo: Woche.							
<sup>a</sup> Nail Ps Population definiert als Patienten in der ITT Population mit Nagelbeteiligung bei Baseline.							
<sup>b</sup> p-Werte wurden mittels Kovarianzanalyse mit Termen für Baseline, Gewicht, Region, Behandlung, Subgruppe sowie deren Interaktion mit Behandlung bestimmt. Fehlende Daten wurden mittels modified Baseline-Observation Carried Forward (mBOCF) imputiert.							
<sup>c</sup> p-Wert der Interaktion wurde wie unter Fussnote a bestimmt.							
<sup>d</sup> Angabe von unzureichendem Ansprechen oder dem Verlust des Ansprechens als Grund für den Therapieabbruch durch den Patienten für mindestens eine Vortherapie.							
Δ entspricht der mittleren Veränderung gegenüber Baseline; Differenz Δ entspricht dem Behandlungsarm-Unterschied.							

Hinsichtlich der Veränderung des NAPSI Scores für psoriatische Nagelbeteiligung von Baseline bis Woche 24 zeigten sich zwei Hinweise und ein Beleg für eine mögliche Interaktion bezüglich der ausgewerteten Subgruppen.

Der Beleg für eine Interaktion ergab sich für das Merkmal unzureichendes Ansprechen oder Verlust des Ansprechens auf jegliche vorherige systemische Therapie (außer Biologikum) (p = 0,044).

In beiden Subgruppen des Merkmals zeigte sich eine statistisch signifikant größere Abnahme des mittleren NAPSI Scores für die psoriatische Nagelbeteiligung gegenüber Baseline zugunsten von Ixekizumab.

In der Subgruppe der Patienten mit unzureichendem Ansprechen bzw. Verlust des Ansprechens auf jegliche vorherige systemische Therapie (außer Biologikum) betrug die Differenz zwischen den Behandlungsarmen  $\Delta = -5,00$  (95% KI [-8,36; -1,64];  $p = 0,004$ ). In der Subgruppe der Patienten ohne unzureichendes Ansprechen bzw. Verlust des Ansprechens auf jegliche vorherige systemische Therapie (außer Biologikum) betrug die Differenz zwischen den Behandlungsarmen  $\Delta = -11,42$  (95% KI [-16,70; -6,15];  $p < 0,001$ ).

Die Effekte zugunsten von Ixekizumab in beiden Subgruppen sind gleichgerichtet mit dem Ergebnis der Hauptanalyse.

Eine Effektmodifikation durch das Merkmal unzureichendes Ansprechen oder Verlust des Ansprechens auf jegliche vorherige systemische Therapie (außer Biologikum) ist für die Veränderung des NAPSIScores für psoriatische Nagelbeteiligung von Baseline bis Woche 24 nicht abzuleiten.

Die Subgruppenergebnisse für den Anteil der Patienten mit Erreichen eines NAPSIScore = 0 in Woche 24 bei Patienten in der Nail Ps Population sind in Tabelle 4-73 dargestellt.

Tabelle 4-73: Subgruppenergebnisse für den Anteil der Patienten mit Erreichen eines NAPSIScore = 0 in Woche 24 in RCT IXORA-S mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Nail Ps Population<sup>a</sup>)

Studie Zielgröße Endpunkt	IXE	UST	IXE vs. UST		
	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)	RR [95% KI] p-Wert <sup>b</sup>	OR [95% KI] p-Wert <sup>b</sup>	RD [95% KI] p-Wert <sup>b</sup>
<b>IXORA-S</b>					
<b>Morbidität: Anteil der Patienten mit Erreichen eines NAPSIScore = 0 für psoriatische Nagelbeteiligung in Woche 24</b>					
Vorbehandlung mit systemischer Therapie (außer Biologikum): p-Wert der Interaktion <sup>c</sup> : 0,105					
Keine	1/5 (20,00)	2/5 (40,00)	0,41 [0,00; 1,33] 0,207	0,30 [0,00; 1,17] 0,112	-0,23 [-0,77; 0,30] 0,392
1 Therapie	18/42 (42,86)	12/41 (29,27)	1,54 [0,56; 2,53] 0,277	1,93 [0,09; 3,77] 0,319	0,15 [-0,06; 0,36] 0,167
2 Therapien	13/17 (76,47)	6/33 (18,18)	4,58 [0,90; 8,26] 0,055	16,33 [0,00; 40,10] 0,203	0,60 [0,36; 0,84] < 0,001
≥ 3 Therapien	9/20 (45,00)	4/26 (15,38)	2,99 [0,00; 6,09] 0,207	4,60 [0,00; 11,05] 0,270	0,30 [0,04; 0,56] 0,025

Studie Zielgröße Endpunkt	IXE	UST	IXE vs. UST		
	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)	RR [95% KI] p-Wert <sup>b</sup>	OR [95% KI] p-Wert <sup>b</sup>	RD [95% KI] p-Wert <sup>b</sup>
Vorbehandlung mit systemischer Therapie: p-Wert der Interaktion <sup>c</sup> : 0,137					
Keine	1/5 (20,00)	2/5 (40,00)	0,42 [0,00; 1,35] 0,218	0,30 [0,00; 1,19] 0,123	-0,23 [-0,77; 0,31] 0,400
1 Therapie	16/40 (40,00)	10/35 (28,57)	1,46 [0,45; 2,46] 0,373	1,74 [0,00; 3,50] 0,405	0,12 [-0,10; 0,34] 0,270
2 Therapien	13/17 (76,47)	6/30 (20,00)	4,21 [0,81; 7,60] 0,062	14,74 [0,00;36,37] 0,210	0,58 [0,34; 0,83] < 0,001
≥ 3 Therapien	11/22 (50,00)	6/35 (17,14)	3,00 [0,43; 5,57] 0,124	5,00 [0,00;11,17] 0,200	0,33 [0,09; 0,58] 0,008
Unzureichendes Ansprechen oder Verlust des Ansprechens auf jegliche vorherige Biologika-Therapie <sup>d</sup> : p-Wert der Interaktion <sup>c</sup> : 0,132					
Ja	3/4 (75,00)	1/12 (8,33)	9,76 [0,00;29,24] 0,375	36,62 [0,00; >100] 0,536	0,68 [0,23; 1,13] 0,004
Nein	38/80 (47,50)	23/93 (24,73)	2,04 [1,12; 2,96] 0,026	2,95 [0,97; 4,93] 0,052	0,24 [0,09; 0,38] 0,001
IXE: Ixekizumab; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NAPSİ: Nail Psoriasis Severity Index; n.e.: nicht evaluierbar; OR: Odds Ratio; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko; UST: Ustekinumab.					
<sup>a</sup> Nail Ps Population definiert als Patienten in der ITT Population mit Nagelbeteiligung bei Baseline.					
<sup>b</sup> RR, OR, RD und p-Wert wurden mittels logistischer Regression mit Termen für Gewicht, geografische Region, Behandlung und jeweilige Subgruppe sowie deren Interaktion mit Behandlung bestimmt. Fehlende Daten wurden mittels Non-Responder Imputation (NRI) imputiert.					
<sup>c</sup> p-Wert der Interaktion wurde mittels logistischer Regression wie unter Fussnote b bestimmt.					
<sup>d</sup> Angabe von unzureichendem Ansprechen oder dem Verlust des Ansprechens als Grund für den Therapieabbruch durch den Patienten für mindestens eine Vortherapie.					

Hinsichtlich des Anteils der Patienten in der Nail Ps Population mit Erreichen eines NAPSİ = 0 in Woche 24 zeigten sich drei Hinweise, aber kein Beleg für eine mögliche Interaktion bezüglich der ausgewerteten Subgruppen.

**4.3.1.3.2.2 Gesundheitsbezogene Lebensqualität – RCT****4.3.1.3.2.2.1 SF-36 – RCT**

Die Subgruppenergebnisse für den Anteil der Patienten in der ITT Population mit einer Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität im SF-36 PCS in Woche 24 sind in Tabelle 4-74 dargestellt.

Tabelle 4-74: Subgruppenergebnisse für den Anteil der Patienten mit einer Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität im SF-36 PCS Score in Woche 24 in RCT IXORA-S mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population)

Studie Zielgröße Endpunkt	IXE	UST	IXE vs. UST		
	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)	RR [95% KI] p-Wert <sup>a</sup>	OR [95% KI] p-Wert <sup>a</sup>	RD [95% KI] p-Wert <sup>a</sup>
<b>IXORA-S</b>					
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Anteil der Patienten mit Verbesserung des SF-36 PCS Scores (≥ 2,5) für gesundheitsbezogene Lebensqualität in Woche 24</b>					
Vorbehandlung mit Biologikum (ja/nein): p-Wert der Interaktion <sup>b</sup> : 0,155					
Ja	10/18 (55,56)	15/25 (60,00)	0,92 [0,43; 1,42] 0,761	0,83 [0,00; 1,87] 0,745	-0,05 [-0,36; 0,26] 0,768
Nein	69/118 (58,47)	58/141 (41,13)	1,48 [1,09; 1,87] 0,015	2,18 [1,04; 3,32] 0,041	0,19 [0,07; 0,32] 0,003
Vorbehandlung mit systemischer Therapie (Anzahl der Therapien): p-Wert der Interaktion <sup>b</sup> : 0,065					
Keine	6/9 (66,67)	5/14 (35,71)	2,02 [0,24; 3,79] 0,259	4,25 [0,00; 12,16] 0,419	0,35 [-0,06; 0,75] 0,095
1 Therapie	35/65 (53,85)	26/61 (42,62)	1,30 [0,79; 1,80] 0,253	1,64 [0,42; 2,86] 0,301	0,12 [-0,06; 0,31] 0,186
2 Therapien	20/32 (62,50)	15/49 (30,61)	2,22 [1,07; 3,36] 0,036	4,50 [0,05; 8,96] 0,122	0,36 [0,14; 0,58] 0,001
≥ 3 Therapien	18/30 (60,00)	27/42 (64,29)	0,93 [0,58; 1,28] 0,701	0,83 [0,01; 1,65] 0,681	-0,04 [-0,28; 0,19] 0,709

Studie Zielgröße Endpunkt	IXE	UST	IXE vs. UST		
	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)	RR [95% KI] p-Wert <sup>a</sup>	OR [95% KI] p-Wert <sup>a</sup>	RD [95% KI] p-Wert <sup>a</sup>
<p>IXE: Ixekizumab; KI: Konfidenzintervall; MCS: Mental Component Summary; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; n.e.: nicht evaluierbar; PCS: Physical Component Summary; OR: Odds Ratio; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko; SF-36: 36-Item Short Form Health Survey; UST: Ustekinumab.</p> <p><sup>a</sup> RR, OR, RD und p-Wert wurden mittels logistischer Regression mit Termen für Gewicht, geografische Region, Behandlung und jeweilige Subgruppe sowie deren Interaktion mit Behandlung bestimmt. Fehlende Daten wurden mittels Non-Responder Imputation (NRI) imputiert.</p> <p><sup>b</sup> p-Wert der Interaktion wurde mittels logistischer Regression wie unter Fussnote a bestimmt.</p>					

Hinsichtlich des Anteils der Patienten mit einer Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität im SF-36 PCS in Woche 24 zeigten sich zwei Hinweise, aber kein Beleg für eine mögliche Interaktion bezüglich der ausgewerteten Subgruppen.

**4.3.1.3.2.2 Dermatology Life Quality Index (DLQI) – RCT**

Die Subgruppenergebnisse für den Anteil der Patienten in der ITT Population mit nicht oder kaum beeinträchtigter krankheitsspezifischer gesundheitsbezogener Lebensqualität (DLQI) in Woche 24 sind in Tabelle 4-75 dargestellt.

Tabelle 4-75: Subgruppenergebnisse für den Anteil der Patienten mit nicht oder kaum beeinträchtigter krankheitsspezifischer Lebensqualität (DLQI) in Woche 24 in RCT IXORA-S mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population)

Studie Zielgröße Endpunkt	IXE	UST	IXE vs. UST		
	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)	RR [95% KI] p-Wert <sup>a</sup>	OR [95% KI] p-Wert <sup>a</sup>	RD [95% KI] p-Wert <sup>a</sup>
<b>IXORA-S</b>					
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Anteil der Patienten mit nicht oder kaum beeinträchtigter krankheitsspezifischer gesundheitsbezogener Lebensqualität (DLQI 0 oder 1) in Woche 24</b>					
Geschlecht: p-Wert der Interaktion <sup>b</sup> : 0,147					
Weiblich	26/46 (56,52)	30/54 (55,56)	1,04 [0,68; 1,40] 0,827	1,10 [0,21; 1,98] 0,832	0,02 [-0,18; 0,22] 0,824
Männlich	64/90 (71,11)	58/112 (51,79)	1,38 [1,07; 1,69] 0,016	2,34 [0,94; 3,74] 0,060	0,20 [0,06; 0,33] 0,004
Gewicht: p-Wert der Interaktion <sup>b</sup> : 0,194					
≤ 100,0 kg	70/104 (67,31)	71/121 (58,68)	1,15 [0,92; 1,38] 0,210	1,45 [0,65; 2,25] 0,265	0,09 [-0,04; 0,21] 0,179
> 100,0 kg	20/31 (64,52)	17/45 (37,78)	1,71 [0,92; 2,50] 0,075	3,01 [0,13; 5,88] 0,170	0,27 [0,05; 0,49] 0,018
DLQI Baseline: p-Wert der Interaktion <sup>b</sup> : 0,063					
DLQI ≤ 10	55/65 (84,62)	52/81 (64,20)	1,34 [1,08; 1,60] 0,009	3,51 [0,52; 6,50] 0,099	0,22 [0,08; 0,35] 0,002
DLQI > 10	35/71 (49,30)	36/85 (42,35)	1,17 [0,76; 1,58] 0,415	1,33 [0,48; 2,19] 0,445	0,07 [-0,09; 0,23] 0,380

Studie Zielgröße Endpunkt	IXE	UST	IXE vs. UST		
	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)	RR [95% KI] p-Wert <sup>a</sup>	OR [95% KI] p-Wert <sup>a</sup>	RD [95% KI] p-Wert <sup>a</sup>
<p>DLQI: Dermatology Life Quality Index; IXE: Ixekizumab; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; n.e.: nicht evaluierbar; OR: Odds Ratio; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko; UST: Ustekinumab.</p> <p><sup>a</sup> RR, OR, RD und p-Wert wurden mittels logistischer Regression mit Termen für Gewicht, geografische Region, Behandlung und jeweilige Subgruppe sowie deren Interaktion mit Behandlung bestimmt. Fehlende Daten wurden mittels Non-Responder Imputation (NRI) imputiert.</p> <p><sup>b</sup> p-Wert der Interaktion wurde mittels logistischer Regression wie unter Fussnote a bestimmt.</p>					

Hinsichtlich des Anteils der Patienten der ITT Population mit nicht oder kaum beeinträchtigt krankheitsspezifischer gesundheitsbezogener Lebensqualität (DLQI 0 oder 1) in Woche 24 zeigten sich drei Hinweise, aber keine Belege für eine mögliche Interaktion bezüglich der ausgewerteten Subgruppen.

**4.3.1.3.2.3 Sicherheit – RCT****4.3.1.3.2.3.1 Unerwünschte Ereignisse – RCT**

Die Subgruppenergebnisse für den Anteil der Patienten in der Safety Population mit unerwünschten Ereignissen (UE) bis Woche 24 sind in Tabelle 4-76 dargestellt.

Tabelle 4-76: Subgruppenergebnisse für den Anteil der Patienten mit unerwünschten Ereignissen (UE) bis Woche 24 in RCT IXORA-S mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety Population)

Studie Zielgröße Endpunkt	IXE	UST	IXE vs. UST		
	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)	RR [95% KI] p-Wert <sup>a</sup>	OR [95% KI] p-Wert <sup>a</sup>	RD [95% KI] p-Wert <sup>a</sup>
<b>IXORA-S</b>					
<b>Sicherheit: Anteil der Patienten mit unerwünschten Ereignissen (UE) bis Woche 24</b>					
Gewicht: p-Wert der Interaktion <sup>b</sup> : 0,165					
≤ 100,0 kg	74/104 (71,15)	88/121 (72,73)	0,98 [0,82; 1,14] 0,792	0,92 [0,38; 1,47] 0,785	-0,02 [-0,13; 0,10] 0,794
> 100,0 kg	20/31 (64,52)	37/45 (82,22)	0,78 [0,55; 1,02] 0,067	0,39 [0,00; 0,81] 0,004	-0,18 [-0,38; 0,03] 0,087
DLQI Baseline: p-Wert der Interaktion <sup>b</sup> : 0,159					
DLQI ≤ 10	46/64 (71,88)	57/81 (70,37)	1,02 [0,81; 1,24] 0,843	1,08 [0,29; 1,86] 0,848	0,02 [-0,13; 0,16] 0,842
DLQI > 10	48/71 (67,61)	68/85 (80,00)	0,84 [0,68; 1,01] 0,062	0,52 [0,14; 0,90] 0,013	-0,12 [-0,26; 0,01] 0,079
Vorbehandlung mit Biologikum (ja/nein): p-Wert der Interaktion <sup>b</sup> : 0,197					
Ja	15/18 (83,33)	18/25 (72,00)	1,16 [0,79; 1,53] 0,404	1,95 [0,00; 4,92] 0,530	0,11 [-0,13; 0,36] 0,367
Nein	79/117 (67,52)	107/141 (75,89)	0,89 [0,75; 1,03] 0,120	0,66 [0,30; 1,02] 0,065	-0,08 [-0,19; 0,03] 0,138
Unzureichendes Ansprechen oder Verlust des Ansprechens auf jegliche vorherige systemische Therapie (außer Biologikum) <sup>c</sup> : p-Wert der Interaktion <sup>b</sup> : 0,081					
Ja	69/94 (73,40)	90/123 (73,17)	1,00 [0,84; 1,17] 0,971	1,01 [0,39; 1,63] 0,971	0,00 [-0,12; 0,12] 0,971
Nein	25/41 (60,98)	35/43 (81,40)	0,75 [0,54; 0,96] 0,021	0,36 [0,00; 0,71] < 0,001	-0,20 [-0,39; -0,01] 0,035

Studie Zielgröße Endpunkt	IXE	UST	IXE vs. UST		
	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)	RR [95% KI] p-Wert <sup>a</sup>	OR [95% KI] p-Wert <sup>a</sup>	RD [95% KI] p-Wert <sup>a</sup>
DLQI: Dermatology Life Quality Index; IXE: Ixekizumab; KI: Konfidenzintervall; 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; UST: Ustekinumab; n.e.: nicht evaluierbar.					
<sup>a</sup> RR, OR, RD und p-Wert wurden mittels logistischer Regression mit Termen für Gewicht, geografische Region, Behandlung und jeweilige Subgruppe sowie deren Interaktion mit Behandlung bestimmt.					
<sup>b</sup> p-Wert der Interaktion wurde mittels logistischer Regression wie unter Fussnote a bestimmt.					
<sup>c</sup> Angabe von unzureichendem Ansprechen oder dem Verlust des Ansprechens als Grund für den Therapieabbruch durch den Patienten für mindestens eine Vortherapie.					

Hinsichtlich des Anteils der Patienten mit UE bis Woche 24 zeigten sich vier Hinweise, aber keine Belege für eine mögliche Interaktion bezüglich der ausgewerteten Subgruppen.

Die Subgruppenergebnisse für den Anteil der Patienten mit SUE bis Woche 24 sind in Tabelle 4-77 dargestellt.

Tabelle 4-77: Subgruppenergebnisse für den Anteil der Patienten mit SUE bis Woche 24 in RCT IXORA-S mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety Population)

Studie Zielgröße Endpunkt	IXE	UST	IXE vs. UST		
	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)	RR [95% KI] p-Wert <sup>a</sup>	OR [95% KI] p-Wert <sup>a</sup>	RD [95% KI] p-Wert <sup>a</sup>
<b>IXORA-S</b>					
<b>Sicherheit: Anteil der Patienten mit unerwünschten Ereignissen (SUE) bis Woche 24</b>					
DLQI Baseline: p-Wert der Interaktion <sup>b</sup> : 0,185					
DLQI ≤ 10	1/64 (1,56)	4/81 (4,94)	0,06 [0,00; 0,19] < 0,001	0,06 [0,00; 0,19] < 0,001	-0,00 [-0,00; 0,00] 0,081
DLQI > 10	2/71 (2,82)	1/85 (1,18)	3,40 [0,00;11,74] 0,571	3,40 [0,00;11,74] 0,571	0,00 [-0,00; 0,00] 0,372
DLQI: Dermatology Life Quality Index; IXE: Ixekizumab; KI: Konfidenzintervall; 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; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UST: Ustekinumab; n.e.: nicht evaluierbar.					
<sup>a</sup> RR, OR, RD und p-Wert wurden mittels logistischer Regression mit Termen für Gewicht, geografische Region, Behandlung und jeweilige Subgruppe sowie deren Interaktion mit Behandlung bestimmt.					
<sup>b</sup> p-Wert der Interaktion wurde mittels logistischer Regression wie unter Fussnote a bestimmt.					

Hinsichtlich des Anteils der Patienten mit SUE bis Woche 24 zeigte sich ein Hinweis, aber kein Beleg für eine mögliche Interaktion bezüglich der ausgewerteten Subgruppen.

#### 4.3.1.3.2.3.2 Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (AESI) – RCT

Die Subgruppenergebnisse für den Anteil der Patienten mit Infektionen bis Woche 24 sind in Tabelle 4-78 dargestellt.

Tabelle 4-78: Subgruppenergebnisse für den Anteil der Patienten mit Infektionen bis Woche 24 in RCT IXORA-S mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety Population)

Studie Zielgröße Endpunkt	IXE	UST	IXE vs. UST		
	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)	RR [95% KI] p-Wert <sup>a</sup>	OR [95% KI] p-Wert <sup>a</sup>	RD [95% KI] p-Wert <sup>a</sup>
<b>IXORA-S</b>					
<b>Sicherheit: Anteil der Patienten mit Infektionen bis Woche 24</b>					
Unzureichendes Ansprechen oder Verlust des Ansprechens auf jegliche vorherige Biologika-Therapie <sup>c</sup> : p-Wert der Interaktion <sup>b</sup> : 0,128					
	Ja				
Jeglicher Grad	2/9 (22,22)	9/14 (64,29)	0,34 [0,00; 0,79] 0,004	0,16 [0,00; 0,46] < 0,001	-0,42 [-0,79; -0,05] 0,026
Mild	2/9 (22,22)	7/14 (50,00)			
Moderat	0/9 (0,00)	3/14 (21,43)			
Schwer	0/9 (0,00)	0/14 (0,00)			
	Nein				
Jeglicher Grad	55/126 (43,65)	78/152 (51,32)	0,85 [0,63; 1,07] 0,171	0,73 [0,38; 1,08] 0,135	-0,08 [-0,20; 0,04] 0,201
Mild	42/126 (33,33)	56/152 (36,84)			
Moderat	22/126 (17,46)	28/152 (18,42)			
Schwer	3/126 (2,38)	1/152 (0,66)			
AESI: Adverse Event of Special Interest; IXE: Ixekizumab; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko; UE: unerwünschtes Ereignis; UST: Ustekinumab; n.e.: nicht evaluierbar.					
<sup>a</sup> RR, OR, RD und p-Wert wurden mittels logistischer Regression mit Termen für Gewicht, geografische Region, Behandlung und jeweilige Subgruppe sowie deren Interaktion mit Behandlung bestimmt.					
<sup>b</sup> p-Wert der Interaktion wurde mittels logistischer Regression wie unter Fussnote a bestimmt.					
<sup>c</sup> Angabe von unzureichendem Ansprechen oder dem Verlust des Ansprechens als Grund für den Therapieabbruch durch den Patienten für mindestens eine Vortherapie.					

Hinsichtlich des Anteils der Patienten mit Infektionen bis Woche 24 zeigte sich ein Hinweis, aber kein Beleg für eine Interaktion bezüglich der ausgewerteten Subgruppen.

**4.3.1.3.2.4 Schlussfolgerung**

Zusammenfassend werden in Tabelle 4-79 und Tabelle 4-80 die Ergebnisse für solche Subgruppenanalysen dargestellt, für die der Interaktionstest einen Beleg für eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch das Subgruppenmerkmal ergab.

Tabelle 4-79: Zusammenfassung der Belege für eine Interaktion für binäre Merkmalsausprägungen

Subgruppenmerkmal Endpunkt	Subgruppen		Hauptanalyse
	Weiblich (n = 100)	Männlich (n = 202)	
<b>Geschlecht</b>			
Anteil der Patienten mit einer PASI-Reduktion von $\geq 75\%$ in Woche 24	-/-	+	+
<b>Alter</b>	< 65 Jahre (n = 286)	$\geq 65$ Jahre (n = 15)	
Veränderung des VAS Scores für Hautschmerzen von Baseline bis Woche 24	-/-	+	-/-
<b>Geografische Region</b>	Deutschland (n = 66)	Andere (n = 236)	
Anteil der Patienten mit einer PASI-Reduktion von 100% in Woche 24	-/-	+	+
<b>DLQI/Baseline</b>	DLQI $\leq 10$ (n = 146)	DLQI $> 10$ (n = 156)	
Anteil der Patienten mit Erreichen einer Erscheinungsfreiheit von Gesicht und Hals in Woche 24	+	-/-	-/-
<b>Vorbehandlung mit Biologikum (ja/nein)</b>	ja (n = 43)	nein (n = 259)	
Veränderung des prozentualen Anteils der betroffenen Körperoberfläche (BSA) von Baseline bis Woche 24	+	+	+
<b>Unzureichendes Ansprechen oder Verlust des Ansprechens auf jegliche vorherige systemische Therapie (außer Biologikum)</b>	ja (n = 218)	nein (n = 84)	
Veränderung des NAPSI Scores für psoriatische Nagelbeteiligung von Baseline bis Woche 24	+	+	+
<b>Unzureichendes Ansprechen oder Verlust des Ansprechens auf jegliche vorherige Biologika-Therapie</b>	ja (n = 23)	nein (n = 279)	
Veränderung des prozentualen Anteils der betroffenen Körperoberfläche (BSA) von Baseline bis Woche 24	+	+	+

BSA: Body Surface Area; DLQI: Dermatology Life Quality Index; NAPSI: Nail Psoriasis Severity Index; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; VAS: visuelle Analogskala.

- + Ixekizumab signifikant überlegen ( $p < 0,05$ )
- (+) Ixekizumab tendenziell überlegen ( $0,05 \leq p < 0,1$ )
- /- kein Unterschied zwischen den Behandlungsarmen ( $p > 0,1$ )
- (-) Ixekizumab tendenziell unterlegen ( $0,05 \leq p < 0,1$ )
- Ixekizumab signifikant unterlegen ( $p < 0,05$ ).

Grau hinterlegt sind überlappende 95% Konfidenzintervalle der RR bzw. Differenzen  $\Delta$  zwischen den jeweiligen Merkmalsausprägungen.

Tabelle 4-80: Zusammenfassung der Belege für eine Interaktion für die Subgruppenanalyse mit  $\geq 3$  Merkmalsausprägungen

Subgruppenmerkmal Endpunkt	Subgruppen						Hauptanalyse
	Kaukasier (n = 282)	Schwarze od. Afro-amerik. (n = 4)	Amerik. Indianer od. Ureinw. Alaskas (n = 0)	Asiaten (n = 9)	Ureinw. Hawaiis, andere pazifische Inselbew. (n = 0)	Mehrere Zugehörigkeiten (n = 3)	
Ethnische Zugehörigkeit							
Veränderung der betroffenen Körperoberfläche (BSA) von Baseline bis Woche 24	+	-/-	n.e.	+	n.e.	-/-	+

BSA: Body Surface Area.

- + Ixekizumab signifikant überlegen ( $p < 0,05$ )
- (+) Ixekizumab tendenziell überlegen ( $0,05 \leq p < 0,1$ )
- /- kein Unterschied zwischen den Behandlungsarmen ( $p > 0,1$ )
- (-) Ixekizumab tendenziell unterlegen ( $0,05 \leq p < 0,1$ )
- Ixekizumab signifikant unterlegen ( $p < 0,05$ ).

Grau hinterlegt: 95% Konfidenzintervalle der RR bzw. Differenzen  $\Delta$  überlappen.

Wie aus den Zusammenfassungen ersichtlich, ergeben sich für keine der ausgewerteten Subgruppen konsistente Ergebnisse für Effektmodifikationen über mehrere Endpunkte.

#### 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 4.3.1.3 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 B basiert auf der Phase 3b IXORA-S Studie (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) [7].

Beim Design der IXORA-S Studie wurden die Anforderung des G-BA für die Frühe Nutzenbewertung berücksichtigt, insbesondere die Auswahl der ZVT (Anwendung gemäß Fachinformation) sowie der geeigneten und anerkannten patientenrelevanten Endpunkte.

Da nur eine Studie im Teilanwendungsgebiet B vorlag, war die Durchführung von Metaanalysen nicht möglich.

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

Die IXORA-S Studie wird an 48 Zentren in 13 Ländern (Belgien, Deutschland, Frankreich, Italien, Kanada, Niederlande, Österreich, Polen, Schweden, Schweiz, Spanien, Ungarn, Vereinigtes Königreich) durchgeführt.

Die Studienpopulation schließt erwachsene Patienten ( $\geq 18$  Jahre) mit einer seit mindestens sechs Monaten vor Baseline bestehenden mittelschweren bis schweren chronischen Plaque-Psoriasis ein ( $\text{PASI} \geq 10$  zum Screening und zu Baseline). Die Patienten mussten ein Therapieversagen, eine Unverträglichkeit oder eine Kontraindikation gegenüber mindestens einer systemischen Therapie einschließlich Methotrexat, Ciclosporin oder einer Phototherapie aufweisen.

Die demographischen, Baseline- sowie krankheitsspezifischen Charakteristika waren zwischen den beiden Behandlungsarmen vergleichbar.

Ein Vergleich der Charakteristika der Patienten in der IXORA-S Studie mit den Charakteristika der Psoriasis Patienten aus Deutschland in der PsoHealth3 Studie [62] sowie dem Psoriasis Register PsoBest [63] ergab ein ähnliches Profil hinsichtlich der demographischen Parameter. Eine Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist deshalb grundsätzlich gegeben.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene sowie auf der Ebene aller berichteten Endpunkte wurde als niedrig eingestuft.

Die Frühe Nutzenbewertung erfolgte anhand patientenrelevanter Endpunkte (Endpunkte zur Zusatznutzenableitung und unterstützende Endpunkte) zu den Zielgrößen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogener Lebensqualität sowie zur Sicherheit. Diese werden wie folgt zusammengefasst:

### **Mortalität**

Die Anzahl der Todesfälle wurde in der Safety Population ausgewertet.

Bis zur Dossiereinreichung verstarb kein Studienpatient.

### **Morbidität**

#### ***Endpunkte ermittelt anhand des PASI***

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: 19,94 [8,15]; UST-Arm: 19,82 [9,02]).

Von Baseline bis Woche 24 nahm unter Ixekizumab der mittlere PASI Score statistisch signifikant stärker ab als unter Ustekinumab (Differenz  $\Delta = -1,79$ ; 95% KI [-2,81; -0,77];  $p < 0,001$ ).

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 größer als im UST-Arm (91,18% vs. 81,93%, RR = 1,12; 95% KI [1,02; 1,22];  $p = 0,015$ ). Deutlich größere Behandlungsarm-Unterschiede zugunsten von Ixekizumab ergaben sich für den PASI 90 (nahezu vollständige Erscheinungsfreiheit von psoriatischen Plaques): Ixekizumab vs. Ustekinumab: 83,09% vs. 59,04%; RR = 1,42; 95% KI [1,21; 1,63];  $p < 0,001$  und für den PASI 100 (vollständige Erscheinungsfreiheit von psoriatischen Plaques): 49,26% vs. 23,49%, RR = 2,20; 95% KI [1,46; 2,95];  $p = 0,001$ .

Damit zeigte sich für das Erreichen eines PASI 75, 90 und 100 jeweils ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Ixekizumab im Vergleich zu Ustekinumab.

In der Subgruppenauswertung zeigte sich keine fazitrelevante Effektmodifikation.

### ***Endpunkt ermittelt anhand der betroffenen Körperoberfläche (BSA)***

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 UST-Arm vergleichbar (26,69% [16,47%] vs. 27,52% [16,68%]).

In Woche 24 war in beiden Behandlungsarmen eine Abnahme des mittleren prozentualen Anteils der betroffenen Körperoberfläche gegenüber Baseline zu beobachten. Die mittlere Veränderung (SE) in Woche 24 war unter Ixekizumab statistisch signifikant höher als unter Ustekinumab (-24,45% [0,71%] vs. -21,58% [0,65%]; Differenz  $\Delta = -2,87\%$ ; 95% KI [-4,53%; -1,22%];  $p < 0,001$ ).

Die Schätzung des Hedges' g ergab -0,34 (95% KI [-0,57; -0,11]). Da die Spanne des 95% KI den Bereich zwischen -0,2- bis 0,2 teilweise überdeckt, kann ein irrelevanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen nicht ausgeschlossen werden.

In der Subgruppenauswertung zeigte sich keine fazitrelevante Effektmodifikation.

### ***Endpunkte ermittelt anhand der Juckreiz NRS***

Die Juckreiz NRS ist ein verlässliches, validiertes und sensitives Messinstrument zur Selbstbeurteilung des Juckreizes; er wird anhand einer numerischen Skala (NRS) von 0 (kein Juckreiz) bis 10 (schlimmster vorstellbarer Juckreiz) erfasst.

Zu Baseline war der mittlere (SD) NRS Score für Juckreiz in beiden Behandlungsarmen vergleichbar (IXE-Arm: 6,35 [2,72]); UST-Arm: 6,24 [2,64]).

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 numerisch größer als im UST-Arm (Differenz  $\Delta = -0,29$ ; 95% KI [-0,74; 0,17];  $p = 0,214$ ).

In der Itch NRS Population (Patienten mit einem Juckreiz NRS Score von  $\geq 4$  zu Baseline) war der Anteil der Patienten, welche in Woche 24 eine Reduktion des NRS Scores für Juckreiz um  $\geq 4$  Punkte erreichten, im IXE-Arm statistisch signifikant größer als im UST-Arm (85,45% vs. 72,06%; RR = 1,18; 95% KI [1,03; 1,34];  $p = 0,018$ ).

Damit ergab sich unter Ixekizumab ein statistisch signifikanter Vorteil für eine Verringerung des Juckreizes im Vergleich zu Ustekinumab.

In der Subgruppenauswertung zeigte sich keine fazitrelevante Effektmodifikation.

**Endpunkt ermittelt anhand der Hautschmerzen VAS**

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: 42,90 [33,27] vs. UST-Arm: 39,43 [30,77]).

Von Baseline bis Woche 24 nahm der mittlere VAS Score für Hautschmerzen in beiden Behandlungsarmen um ein vergleichbares Maß (SE) ab, und zwar mit -33,60 (1,45) im IXE-Arm und -31,95 (1,34) im UST-Arm (Differenz  $\Delta = -1,65$ ; 95% KI [-5,04; 1,74];  $p = 0,340$ ).

In der Subgruppenauswertung zeigte sich keine fazitrelevante Effektmodifikation.

**Endpunkt zur Gesichts- und Halsbeteiligung**

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- und/oder Halsbeteiligung zu Baseline) erreichte in Woche 24 unter Ixekizumab ein numerisch größerer Anteil der Patienten eine Erscheinungsfreiheit von Gesicht und Hals als unter Ustekinumab (85,48% vs. 78,16%; RR = 1,09; 95% KI [0,93; 1,24]), wobei der Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen nicht statistisch signifikant war ( $p = 0,272$ ).

In der Subgruppenauswertung zeigte sich keine fazitrelevante Effektmodifikation.

**Endpunkt zur Beteiligung des Genitalbereichs**

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 Ustekinumab (90,24% vs. 83,08%; RR = 1,08; 95% KI [0,93; 1,24]), wobei der Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen nicht statistisch signifikant war ( $p = 0,288$ ).

In der Subgruppenauswertung zeigte sich keine fazitrelevante Effektmodifikation.

**Endpunkte zur psoriatischen Nagelbeteiligung ermittelt anhand des NAPSI**

Der NAPS I ist ein numerisches, verlässliches und objektives Instrument zur Bewertung des Schweregrads einer Nagel-Psoriasis. Der Wertebereich des NAPS I für die Bewertung der Fingernägel ist zwischen 0 und 80 Punkten. Ein niedriger Punktwert spiegelt eine geringere Nagelbeteiligung wider.

Zu Baseline war der mittlere (SD) NAPSİ Score in der Nail Ps Population (Patienten mit psoriatischer Nagelbeteiligung zu Baseline) in beiden Behandlungsarmen vergleichbar (IXE-Arm: 28,29 [19,92]; UST-Arm 24,81 [20,03]).

In Woche 24 zeigte sich in beiden Behandlungsarmen eine Abnahme des NAPSİ Scores für die psoriatische Nagelbeteiligung gegenüber Baseline. Die Veränderung war unter Ixekizumab statistisch signifikant größer als unter Ustekinumab (Ixekizumab vs. Ustekinumab: Differenz  $\Delta = -6,70$ ; 95% KI [-9,56; -3,84];  $p < 0,001$ ). Die Schätzung des Hedges' g ergab -0,59 (95% KI [-0,89; -0,30]). Da die Spanne des 95% KI den Bereich zwischen -0,2 bis 0,2 nicht überdeckt, liegt ein relevanter Unterschied zugunsten von Ixekizumab vor.

In der Nail Ps Population war der Anteil der Patienten mit Erreichen eines NAPSİ Score = 0 in Woche 24 unter Ixekizumab ca. doppelt so groß wie unter Ustekinumab (48,81% vs. 22,86%; RR = 2,28; 95% KI [1,27; 3,29]), wobei der Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen statistisch signifikant war ( $p = 0,012$ ).

Somit zeigte sich hinsichtlich des Erreichens einer Erscheinungsfreiheit der Nägel (NAPSİ Score = 0) ein statistisch signifikanter Vorteil für Ixekizumab gegenüber Ustekinumab.

In der Subgruppenauswertung zeigte sich keine fazitrelevante Effektmodifikation.

### ***Endpunkt zum Gesundheitszustand ermittelt anhand der EQ-5D-VAS***

Der EQ-5D ist ein etablierter, validierter, generischer, vom Patienten selbst auszufüllender Fragebogen zur Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Die Bewertung des derzeitigen Gesundheitszustands erfolgt anhand einer VAS (0-100 mm), wobei ein höherer Wert einen besseren Gesundheitszustand widerspiegelt.

Zu Baseline war die mittlere (SD) EQ-5D VAS im IXE- und UST-Arm vergleichbar (66,27 [22,17] bzw. 67,44 [22,43]).

In Woche 24 zeigte sich in beiden Behandlungsarmen eine Zunahme der mittleren EQ-5D VAS Scores, die eine Verbesserung des Gesundheitszustands anzeigt. Im IXE-Arm betrug die mittlere (SE) Veränderung des EQ-5D VAS Scores gegenüber Baseline 14,54 (1,77) im Vergleich zu 10,39 (1,63) im UST-Arm. Es bestand ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen zugunsten von Ixekizumab (Differenz  $\Delta = 4,15$ ; 95% KI [0,02; 8,27];  $p = 0,049$ ). Die Schätzung des Hedges' g ergab 0,20 (95% KI [-0,03; 0,43]). Da die Spanne des 95% KI den Bereich zwischen -0,2 bis 0,2 teilweise überdeckt, kann ein irrelevanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen nicht ausgeschlossen werden.

In der Subgruppenauswertung zeigte sich keine fazitrelevante Effektmodifikation.

## Gesundheitsbezogene Lebensqualität

### *Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität ermittelt anhand des SF-36*

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 47,27 (9,47) im IXE-Arm und 48,41 (9,81) im UST-Arm und war damit zwischen den Behandlungsarmen vergleichbar. Auch der mittlere (SD) MCS Score war zwischen dem IXE-Arm und UST-Arm vergleichbar (47,13 [11,50] vs. 46,50 [11,89]).

In Woche 24 waren in beiden Behandlungsarmen die SF-36 Scores für jede der acht Domänen und die beiden Summenscores höher als zu Baseline, indikativ für eine Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.

Von Baseline bis Woche 24 wurden zugunsten von Ixekizumab statistisch signifikante größere Anstiege der mittleren Scores für allgemeine Gesundheitswahrnehmung, körperliche Schmerzen, körperliche Funktionsfähigkeit und für den Summenscore PCS im Vergleich zu Ustekinumab beobachtet.

Zugunsten von Ustekinumab traten keine statistisch signifikanten Behandlungsarm-Unterschiede in der mittleren Veränderung für jegliche SF-36 Domänen bzw. Summenscores gegenüber Baseline auf.

In Woche 24 zeigte ein statistisch signifikanter größerer Anteil der Patienten im IXE-Arm eine Verbesserung im PCS ( $\geq 2,5$ ) als im UST-Arm (58,09% vs. 43,98%, RR = 1,41; 95% KI [1,06; 1,75];  $p = 0,021$ ). Für den MCS ( $\geq 3,0$ ) zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen ( $p = 0,849$ ).

Somit zeigte sich für eine Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität im SF-36 Summenscore PCS ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Ixekizumab gegenüber Ustekinumab.

In der Subgruppenauswertung zeigte sich keine fazitrelevante Effektmodifikation.

### *Endpunkte zur krankheitsspezifischen gesundheitsbezogenen Lebensqualität ermittelt anhand des DLQI*

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 im UST-Arm vergleichbar (11,13 [7,18] vs. 12,01 [7,28]); der Anteil der Patienten mit nicht oder kaum beeinträchtigter krankheitsspezifischer gesundheitsbezogener Lebensqualität (DLQI 0 oder 1) war sehr gering und betrug 5,88% im IXE- und 5,42% im UST-Arm.

Von Baseline bis Woche 24 wurden über alle sechs Domänen, wie auch für den DLQI Total Score, Behandlungsarm-Unterschiede in der mittleren Veränderung gegenüber Baseline zugunsten von Ixekizumab im Vergleich zu Ustekinumab beobachtet. Der Unterschied zwischen den beiden Armen war für die Domäne Behandlung statistisch signifikant (Differenz  $\Delta = -0,16$ ; 95% KI [-0,27; -0,06];  $p = 0,003$ ).

In Woche 24 stieg der Anteil der Patienten mit DLQI 0 oder 1 in beiden Behandlungsarmen im Vergleich zu Baseline an: im IXE-Arm war der Anteil statistisch signifikant größer als im UST-Arm (66,18% vs. 53,01%; RR = 1,26; 95% KI [1,02; 1,50];  $p = 0,030$ ).

Somit ergab sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Ixekizumab für nicht oder kaum beeinträchtigte krankheitsspezifische gesundheitsbezogene Lebensqualität in Woche 24 im Vergleich zu Ustekinumab.

In der Subgruppenauswertung zeigte sich keine fazitrelevante Effektmodifikation.

## **Sicherheit**

### ***Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen***

Bis zum Auswertungszeitpunkt in Woche 24 waren die Anteile der Patienten mit UE und SUE im IXE-Arm numerisch kleiner als im UST-Arm, ohne dass die Behandlungsarm-Unterschiede statistische Signifikanz erreichten (UE: 69,60% vs. 75,30%, RR = 0,92; 95% KI [0,80; 1,07];  $p = 0,299$ ; SUE: 2,20% vs. 3,00%, RR = 0,74; 95% KI [0,18; 3,03];  $p = 0,735$ ).

Auch der Anteil der Patienten, die die Behandlung wegen UE abbrachen, war bis Woche 24 mit 2 (1,50%) Patienten im IXE- und 1 (0,60%) Patient im UST-Arm vergleichbar (RR = 2,46; 95% KI [0,23; 26,83];  $p = 0,589$ ).

In der Subgruppenauswertung zeigte sich keine fazitrelevante Effektmodifikation.

### ***Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse (AESI)***

Von den prädefinierten AESI jeglichen Grades wurden folgende Ereignisse bei  $\geq 4$  Patienten in jeglichem Behandlungsarm berichtet (IXE- vs. UST-Arm; mit absteigender Inzidenzrate im IXE-Arm): Infektionen (42,22% vs. 52,41%), Reaktionen an der Injektionsstelle (14,81% vs. 0,6%) und hepatische Ereignisse (3,70% vs. 1,20%).

Bis auf Reaktionen an der Injektionsstelle trat bei keinem der sonstigen prädefinierten AESI jeglichen Grades ein statistisch signifikanter Behandlungsarm-Unterschied auf (Reaktionen an der Injektionsstelle: Ixekizumab vs. Ustekinumab: RR = 24,59; 95% KI [3,34; 180,90];  $p < 0,001$ ).

Im IXE-Arm handelte es sich bei den Reaktionen an der Injektionsstelle vorwiegend um milde Reaktionen in Form von leichten Rötungen oder leichten lokalen Schwellungen. Bei keinem Patient im IXE-Arm und bei einem Patienten im UST-Arm (0,60%) traten schwere Reaktionen an der Injektionsstelle auf. Im Zeitverlauf wurde der größte Anteil an Patienten mit Ereignis zu Beginn der Behandlung berichtet, über die Zeit war eine Abnahme an Ereignissen zu beobachten.

Allergische Reaktionen/Überempfindlichkeitsreaktionen, cerebro-, kardiovaskuläre Ereignisse, Depressionen, interstitielle Lungenerkrankungen und Cytopenien traten jeweils bei < 4 Patienten in jeglichem Behandlungsarm auf und wurden für die Frühe Nutzenbewertung nicht weiter berücksichtigt.

Bis zum Auswertungszeitpunkt in Woche 24 traten bei keinem der Patienten in beiden Behandlungsarmen maligne Tumorerkrankungen, Pneumozystis-Pneumonie, Morbus Crohn oder Colitis ulcerosa auf.

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 4-81: 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 0.**

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-82: 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 4-83: 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 4-84: Bewertung des Verzerrungspotenzials für &lt;Endpunkt xxx&gt; 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 4-85: Ergebnisse für &lt;Endpunkt xxx&gt; aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 0)
<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 4-86: 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 4-87: 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 4-88: Verzerrungsaspekte für &lt;Endpunkt xxx&gt; – 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 4-89: 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 IXORA-S Studie ist eine internationale, multizentrische, randomisierte, 2-armige, aktiv-kontrollierte, doppelblinde, parallele Phase 3b Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Ixekizumab im Vergleich zu Ustekinumab bei erwachsenen Patienten im Teilanwendungsgebiet B über eine Studiendauer von 52 Wochen. Im vorliegenden Modul 4B werden die Daten aus der geplanten Analyse zu Woche 24 berichtet; die Woche 52-Daten sind zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung noch nicht verfügbar, da die Studie noch nicht beendet ist.

**Evidenzstufe**

Es handelte sich bei der IXORA-S Studie um eine aktiv-kontrollierte, randomisierte Doppelblindstudie mit insgesamt 302 Patienten in 48 Zentren. Als methodisch hochwertige RCT gehört die Studie zur Evidenzstufe Ib.

**Studienqualität*****Verzerrungspotenzial auf Studienebene***

In der IXORA-S Studie wurden keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung identifiziert. Das Design (Randomisierung, Kontrolle, verdeckte Behandlungsarmzuteilung, Verblindung der Applikationszeitpunkte durch Placebo-Injektionen, Verblindung der Auswertung) wurde konsequent umgesetzt, die Auswertung erfolgte umfassend und transparent.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde insgesamt als niedrig eingestuft.

**Validität der Endpunkte und Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene**

Das Verzerrungspotenzial auf der Ebene aller berichteten präspezifizierten Endpunkte wurde als niedrig eingestuft. In Tabelle 4-90 wird die Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene für die IXORA-S Studie für jeden Endpunkt aufgeführt.

Tabelle 4-90: Zusammenfassung Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene für die IXORA-S Studie

Endpunkte ermittelt anhand	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Mortalität	niedrig	ja	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	ja	ja	ja	ja	niedrig
Hautschmerzen VAS	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Gesichts- und Hals-Beteiligung	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Beteiligung des Genitalbereichs	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Nail Psoriasis Severity Index (NAPSI)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
EQ-5D	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
SF-36	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Dermatology Life Quality Index (DLQI)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Unerwünschte Ereignisse/AESI	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

AESI: Adverse Event of Special Interest; BSA: Body Surface Area; DLQI: Dermatology Life Quality Index; EQ-5D: European Quality of Life – 5 Dimensions; NAPSI: Nail Psoriasis Severity Index; NRS: Numeric Rating Scale; PASI: Psoriasis Area and Severity 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 etabliert.

### Beleglage

Es liegen Ergebnisse für direkt patientenrelevante Endpunkte aus einer RCT mit niedrigem Verzerrungspotenzial vor; daraus ergibt sich eine hohe qualitative Ergebnissicherheit.

### 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 Plaque-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 4B wird der Zusatznutzen von Ixekizumab im Vergleich zu Ustekinumab auf Basis der direkt vergleichenden IXORA-S Studie für **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**, abgeleitet.

Dieses Teilanwendungsgebiet beinhaltet sowohl Biologika-erfahrene als auch konventionell systemisch erfahrene Patienten sowie systemisch-naive Patienten, die eine Kontraindikation oder Unverträglichkeit gegenüber den verfügbaren konventionellen Therapien aufweisen.

### **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 den Zugang zu Behandlungen und zur gesundheitsfördernden Aufklärung besteht [64].

Bei der Psoriasis handelt es sich um eine multifaktorielle, systemisch-entzündliche 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 [65]. 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 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. Da es sich außerdem bei der Psoriasis um eine chronische Erkrankung mit entsprechend langem Therapiehorizont handelt, ist generell eine wachsende Auswahl an Therapien mit entsprechender Eskalationsmöglichkeit wichtig.

Für die Frühe Nutzenbewertung werden die Ergebnisse der internationalen, multizentrischen, randomisierten, 2-armigen, aktiv-kontrollierten, doppelblinden, parallelen Phase 3b IXORA-S Studie herangezogen, um den Zusatznutzen von Ixekizumab gegenüber der seitens des G-BA festgelegten ZVT Ustekinumab 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 Methodik [6] folgende Endpunkte berücksichtigt:

Bei Vorliegen validierter bzw. etablierter **Responsekriterien** für kontinuierliche Variablen (z.B. einer Minimal Important Difference [MID]) und bei binären Variablen wurden die entsprechenden Endpunkte für die Ableitung des Zusatznutzen herangezogen; diese sind wie folgt (kategorisiert nach Zielgröße):

***Mortalität***

- Gesamtmortalität

***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  $\geq 4$  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 NAPSI Score = 0 für psoriatische Nagelbeteiligung in Woche 24 (NRI)

***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 nicht oder kaum beeinträchtigter krankheitsspezifischer gesundheitsbezogener Lebensqualität (DLQI 0 oder 1) in Woche 24 (NRI)

***Sicherheit***

- Anteil der Patienten mit UE getrennt nach UE, SUE sowie Abbruch der Behandlung wegen UE bis Woche 24
- Anteil der Patienten mit AESI (Inzidenz  $\geq 4$  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 NAPSI Scores für psoriatische Nagelbeteiligung von Baseline bis Woche 24 (mBOCF)
- Veränderung des EQ-5D VAS Scores für den Gesundheitszustand von Baseline bis Woche 24 (mBOCF)

**Ableitung und Ausmaß des Zusatznutzens**

Tabelle 4-91 fasst die Ergebnisse zu den patientenrelevanten Endpunkten und dem abgeleiteten Ausmaß des Zusatznutzens basierend auf den hier dargestellten präspezifizierten Woche 24-Auswertungen der IXORA-S Studie zusammen.

Tabelle 4-91: Ableitung und Ausmaß des Zusatznutzens

Studie Zielgröße Endpunkt	Differenz $\Delta$ [95% KI] p-Wert Hedges' g	RR [95 %KI] p-Wert Oberes Limit des 95% KI des iRR (falls verwendet)	Endpunkt- kategorie	Ausmaß des Zusatz- nutzens/Wahr- scheinlichkeit
<b>IXORA-S</b>				
<b>Mortalität</b>				
Gesamtmortalität	Bis zur Dossiereinreichung verstarb kein Studienpatient.		Gesamtmortalität	Kein Zusatznutzen/ Schaden ableitbar
<b>Morbidität</b>				
<b>Psoriasis Area and Severity Score (PASI)</b>				
Anteil der Patienten mit einer PASI-Reduktion in Woche 24				
PASI 75		1,12 [1,02; 1,22] 0,015 0,98 Oberes Limit KI iRR	Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome	Erheblicher Zusatznutzen/ Hinweis
PASI 90		1,42 [1,21; 1,63] < 0,001 0,83 Oberes Limit KI iRR		
PASI 100		2,20 [1,46; 2,95] 0,001 0,68 Oberes Limit KI iRR		
<b>Betroffene Körperoberfläche (BSA)</b>				
Veränderung des prozentualen Anteils der betroffenen Körperoberfläche (BSA) von Baseline bis Woche 24	-2,87 [-4,53; -1,22] < 0,001 -0,34 [-0,57; -0,11]		Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome	Kein Zusatznutzen/ Schaden ableitbar
<b>Juckreiz NRS</b>				
Anteil der Patienten mit einer Reduktion des NRS Scores für Juckreiz um $\geq 4$ Punkte in Woche 24		1,18 [1,03; 1,34] 0,018 0,97 Oberes Limit KI iRR	Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome	Geringer Zusatznutzen/ Hinweis
<b>Hautschmerzen VAS</b>				
Veränderung des VAS Scores für Hautschmerzen von Baseline bis Woche 24	-1,65 [-5,04; 1,74] 0,340 -0,10 [-0,32; 0,13]		Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome	Kein Zusatznutzen/ Schaden ableitbar

Studie Zielgröße Endpunkt	Differenz $\Delta$ [95% KI] p-Wert Hedges' g	RR [95 %KI] p-Wert Oberes Limit des 95% KI des iRR (falls verwendet)	Endpunkt- kategorie	Ausmaß des Zusatz- nutzens/Wahr- scheinlichkeit
<b>Gesichts- und Hals-Beteiligung</b>				
Anteil der Patienten mit Erreichen einer Erscheinungsfreiheit von Gesicht und Hals in Woche 24		1,09 [ 0,93; 1,24] 0,272	Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome	Kein Zusatznutzen/ Schaden ableitbar
<b>Beteiligung des Genitalbereichs</b>				
Erreichen einer Erscheinungsfreiheit im Genitalbereich in Woche 24		1,08 [ 0,93; 1,24] 0,288	Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome	Kein Zusatznutzen/ Schaden ableitbar
<b>Nail Psoriasis Severity Index (NAPSI )</b>				
Veränderung des NAPSI Scores für psoriatische Nagelbeteiligung von Baseline bis Woche 24	-6,70 [-9,56; -3,84] < 0,001 -0,59 [-0,89; -0,30]		Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome	Beträchtlicher Zusatznutzen/ Hinweis
Anteil der Patienten mit einem NAPSI Score = 0 für psoriatische Nagelbeteiligung in Woche 24		2,28 [1,27; 3,29] 0,012 0,79 Oberes Limit KI iRR		
<b>EQ-5D VAS</b>				
Veränderung des EQ-5D VAS Scores von Baseline bis Woche 24	4,15 [0,02; 8,27] 0,049 0,20 [-0,03; 0,43]		Nicht schwerwiegende (bzw. nicht schwere) Symptome	Kein Zusatznutzen/ Schaden ableitbar
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>				
<b>SF-36</b>				
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (SF-36)				
PCS ( $\geq 2,5$ )		1,41 [1,06; 1,75] 0,021 0,94 Oberes Limit KI iRR	Gesundheits- bezogene Lebens- qualität	Geringer Zusatznutzen/ Hinweis
MCS ( $\geq 3,0$ )		0,97 [0,71; 1,24] 0,849	Gesundheits- bezogene Lebens- qualität	Kein Zusatznutzen/ Schaden ableitbar

Studie Zielgröße Endpunkt	Differenz $\Delta$ [95% KI] p-Wert Hedges' g	RR [95 %KI] p-Wert Oberes Limit des 95% KI des iRR (falls verwendet)	Endpunkt- kategorie	Ausmaß des Zusatz- nutzens/Wahr- scheinlichkeit
<b>Dermatology Life Quality Index (DLQI)</b>				
Anteil der Patienten mit nicht oder kaum beeinträchtigter krankheitsspezifischer gesundheitsbezogener Lebensqualität (DLQI 0 oder 1) in Woche 24		1,26 [1,02; 1,50] 0,030 0,98 Oberes Limit KI iRR	Gesundheits- bezogene Lebens- qualität	Geringer Zusatznutzen/ Hinweis
<b>Sicherheit</b>				
<b>Unerwünschte Ereignisse ([S]UE)</b>				
Anteil der Patienten mit unerwünschten Ereignissen				
UE		0,92 [0,80; 1,07] 0,299	Nicht schwerwiegende Nebenwirkung	Kein Zusatznutzen/ Schaden ableitbar
SUE		0,74 [0,18; 3,03] 0,735	Schwerwiegende Nebenwirkung	Kein Zusatznutzen/ Schaden ableitbar
Abbruch der Behandlung wegen UE		2,46 [0,23; 26,83] 0,589	Schwerwiegende Nebenwirkung	Kein Zusatznutzen/ Schaden ableitbar
<b>Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (AESI)</b>				
Anteil der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse (AESI) (Inzidenz $\geq 4$ Patienten in jeglichem Behandlungsarm)				
Hepatische Ereignisse (Jeglicher Grad)		3,07 [0,61;15,60] 0,249	Nicht schwerwiegende/ nicht schwere Nebenwirkungen	Kein Zusatznutzen/ Schaden ableitbar
Infektionen (Jeglicher Grad)		0,81 [0,63;1,03] 0,083	Nicht schwerwiegende/ nicht schwere Nebenwirkungen	Kein Zusatznutzen/ Schaden ableitbar
Reaktionen an der Injektionsstelle (Jeglicher Grad)		24,59 [3,34;180,90] < 0,001	Nicht schwerwiegende/ nicht schwere Nebenwirkungen	Geringer Schaden/Hinweis
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; NAPS: Nail Psoriasis Severity Index; NRS: Numeric Rating Scale; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; PCS: Physical Component Summary; RR: relatives Risiko; SF-36: 36-Item Short Form Health Survey; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; UST: Ustekinumab; VAS: visuelle Analogskala.				
Nebenwirkung gemäß der Endpunktkategorie nach IQWiG ist unabhängig von einem Kausalzusammenhang mit der Prüfmedikation.				

## **Mortalität**

### ***Gesamtmortalität***

Bis zur Dossiereinreichung verstarb kein Studienpatient.

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

## **Morbidität**

### ***PASI-Reduktion in Woche 24***

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** beansprucht, da es sich hierbei um ein gegenüber der ZVT bisher nicht erreichte Reduktion bis hin zur Freiheit von psoriatischen Läsionen handelt (PASI 100, entsprechend Remission gemäß G-BA).

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

Dieser Endpunkt ermittelt anhand der BSA wurde der Endpunktkategorie der schwerwiegenden (bzw. schweren) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) zugeordnet.

Für die Veränderung des prozentualen Anteils der betroffenen Körperoberfläche ist **kein Zusatznutzen oder Schaden** gegenüber der ZVT ableitbar.

### ***Reduktion des NRS Scores für Juckreiz um $\geq 4$ Punkte in Woche 24***

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 **Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen** beansprucht, da es sich hierbei um eine gegenüber der ZVT bisher nicht erreichte Abschwächung eines Psoriasis-spezifischen 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***

Der Endpunkt ermittelt anhand der Hautschmerzen VAS wird der Endpunktkategorie der schwerwiegenden (bzw. schweren) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) zugeordnet.

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

***Erreichen einer Erscheinungsfreiheit in Gesicht und am Hals in Woche 24***

Der Endpunkt ermittelt im Zuge der BSA-Erhebung wird der Endpunktkategorie der schwerwiegenden (bzw. schweren) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) zugeordnet.

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

***Erreichen einer Erscheinungsfreiheit im Genitalbereich in Woche 24***

Der Endpunkt ermittelt im Zuge der BSA-Erhebung wird der Endpunktkategorie der schwerwiegenden (bzw. schweren) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) zugeordnet.

Für das Erreichen einer Erscheinungsfreiheit des Genitalbereichs ist **kein Zusatznutzen oder Schaden** gegenüber der ZVT ableitbar.

***Psoriatische Nagelbeteiligung (NAPSI) - Veränderung des NAPSI Scores für psoriatische Nagelbeteiligung von Baseline bis Woche 24 und Erreichen eines NAPSI Score = 0 für psoriatische Nagelbeteiligung in Woche 24***

Die Endpunkte zur psoriatischen Nagelbeteiligung ermittelt anhand des NAPSI werden der Endpunktkategorie der schwerwiegenden (bzw. schweren) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) zugeordnet.

Für die Reduktion der psoriatischen Nagelbeteiligung bis hin zum Erreichen einer Erscheinungsfreiheit wird ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** beansprucht, da es sich hierbei um eine gegenüber der ZVT bislang nicht erreichte, deutliche Abschwächung dieses für die Psoriasis häufigen Symptoms handelt. Die psoriatische Nagelbeteiligung stellt oftmals eine besondere Belastung für den Patienten dar, zumal sie zur Stigmatisierung des Betroffenen führen kann; sie ist generell schwer behandelbar.

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

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 **kein Zusatznutzen oder Schaden** gegenüber der ZVT ableitbar.

**Gesundheitsbezogene Lebensqualität**

Gemäß IQWiG Methodenpapier sind Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (generisch und krankheitsspezifisch) der Endpunktkategorie der schweren/schwerwiegenden Symptomen zuzuordnen [6].

Die generische und krankheitsspezifische gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde anhand des SF-36- bzw. des DLQI-Fragebogens ermittelt. Das Fazit zur Zusatznutzenableitung wird zusammenfassend über beide Messungen gezogen:

Basierend auf der **Verbesserung der generischen gesundheitsbezogenen Lebensqualität** (SF-36 PCS  $\geq 2,5$ ) und der **nicht oder kaum beeinträchtigten gesundheitsbezogenen krankheitsspezifischen Lebensqualität** (DLQI 0 oder 1) wird in der Gesamtschau ein **Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen** hinsichtlich der Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gegenüber der ZVT beansprucht.

### **Sicherheit**

Die Ableitung des Zusatznutzens zur Sicherheit wurde hinsichtlich jeglicher (S)UE und AESI 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.

In Bezug auf Reaktionen an der Injektionsstelle jeglichen Grades, die als nicht schwerwiegende (nicht schwere) Nebenwirkungen eingestuft wurden, zeigte sich formal ein Hinweis auf einen Schaden gegenüber Ustekinumab. Dabei handelte es sich im IXE-Arm vorwiegend um milde Reaktionen in Form leichter Rötungen oder leichter lokaler Schwellungen. Bei keinem Patienten im IXE-Arm und bei einem Patienten im UST-Arm traten schwere Reaktionen an der Injektionsstelle auf. Nach den ersten 8 Wochen der Behandlung mit Ixekizumab nahm die Häufigkeit des Auftretens der Reaktionen an der Injektionsstelle jeglichen Grades ab und trat nur noch vereinzelt auf. Nur ein Patient im IXE-Arm brach die IXORA-S Studie in Woche 4 wegen Reaktionen an der Injektionsstelle ab. Dabei handelte es sich um eine Überempfindlichkeitsreaktion an der Injektionsstelle, die als moderat klassifiziert wurde.

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, 61])

In der Gesamtschau ergibt sich über die Endpunkte zur **Sicherheit** gegenüber Ustekinumab ein **Hinweis auf einen geringen Schaden**.

### **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 4B ist die Bewertung des Zusatznutzens von Ixekizumab zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis dargestellt, die für eine systemische Therapie geeignet sind, aber auf andere systemische Therapien nur unzureichend angesprochen haben, oder bei denen eine Kontraindikation oder Unverträglichkeit gegenüber solchen Therapien vorliegt, im Vergleich zu Ustekinumab.

Die Nutzenbewertung für Patienten des Teilanwendungsgebiets B basiert auf der IXORA-S Studie, einer internationalen, multizentrischen, randomisierten, 2-armigen, aktiv-kontrollierten doppelblinden, parallelen Phase 3b Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Ixekizumab im Vergleich zu Ustekinumab.

Unter Ixekizumab erreichte ein gegenüber Ustekinumab statistisch signifikant größerer Anteil der Patienten eine klinisch relevante Verminderung der Psoriasis-Plaques, des Juckreizes und der psoriatischen Nagelbeteiligung sowie eine Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Die überlegene Wirksamkeit von Ixekizumab gegenüber Ustekinumab wurde über alle Subgruppen beobachtet, d.h. unabhängig von Alter, Geschlecht, Gewicht, Krankheitsschwere/Baseline PASI, DLQI/Baseline, Vorbehandlung und Ansprechen oder Verlust des Ansprechens auf vorherige Therapien.

Hinsichtlich der Sicherheitsvariablen zeigten sich mit Ausnahme der Reaktionen an der Injektionsstelle keine statistisch signifikanten Behandlungsarm-Unterschiede. Reaktionen an der Injektionsstelle wurden für einen statistisch signifikant größeren Anteil der Patienten im IXE-Arm als im UST-Arm berichtet, wobei es sich überwiegend um milde Reaktionen handelte; schwere Reaktionen an der Injektionsstelle wurden im IXE-Arm nicht beobachtet. 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.

Tabelle 4-92 zeigt eine zusammenfassende Auflistung von positiven Effekten - zugunsten von Ixekizumab - und negativen Effekten - zuungunsten von Ixekizumab -, welche aus der IXORA-S Studie zu Woche 24 abgeleitet wurde.

Tabelle 4-92: Zusammenfassung der Effekte von Ixekizumab im Vergleich zu Ustekinumab in der IXORA-S Studie, getrennt nach Effekten zugunsten und zuungunsten des zu bewertenden Arzneimittels Ixekizumab

Positive Effekte (zugunsten von Ixekizumab vs. Ustekinumab)	Negative Effekte (zuungunsten von Ixekizumab vs. Ustekinumab)
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Erreichen eines PASI 75, 90, 100 in Woche 24 (Hinweis auf erheblichen Zusatznutzen)</li> <li>• Reduktion des Juckreizes in Woche 24 (Juckreiz NRS) (Hinweis auf geringen Zusatznutzen)</li> <li>• Reduktion der psoriatischen Nagelbeteiligung bis hin zum Erreichen einer Erscheinungsfreiheit in Woche 24 (NAPSI) (Hinweis auf beträchtlichen Zusatznutzen)</li> <li>• Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität in Woche 24 (Hinweis auf geringen Zusatznutzen)               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Verbesserung der (generischen) gesundheitsbezogenen Lebensqualität in Woche 24 (SF-36 PCS) (Hinweis auf geringen Zusatznutzen)</li> <li>○ Nicht oder kaum beeinträchtigte krankheitsspezifische gesundheitsbezogene Lebensqualität in Woche 24 (DLQI) (Hinweis auf geringen Zusatznutzen)</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sicherheit               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Reaktionen an der Injektionsstelle bis Woche 24 (Hinweis auf geringen Schaden)</li> </ul> </li> </ul>
<p>DLQI: Dermatology Life Quality Index; NAPSI: Nail Psoriasis Severity Index; NRS: Numeric Rating Scale; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; PCS: Physical Component Summary; SF-36: 36-Item Short Form Health Survey.</p>	

In Abwägung zwischen der Schwere der Grunderkrankung und der überlegenen Wirksamkeit von Ixekizumab gegenüber Ustekinumab einerseits und der überwiegend milden Reaktionen an der Injektionsstelle unter Ixekizumab andererseits ist nach Auffassung des pU eine Herabstufung des Ausmaßes des Zusatznutzens aufgrund der Reaktionen an der Injektionsstelle nicht gerechtfertigt.

In der **Gesamtschau** des auf Endpunktebene abgeleiteten Zusatznutzens ergibt sich ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** für Ixekizumab gegenüber Ustekinumab für Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie geeignet sind, aber auf andere systemische Therapien nur unzureichend angesprochen haben, oder bei denen eine Kontraindikation oder Unverträglichkeit gegenüber solchen Therapien vorliegt.

#### 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 4-93: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Teilanwendungsgebiet B: Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die auf andere systemische Therapien einschließlich Ciclosporin, Methotrexat oder PUVA nur unzureichend angesprochen haben, oder bei denen eine Kontraindikation oder Unverträglichkeit gegenüber solchen Therapien vorliegt.	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 0). 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 2005<sup>13</sup>, Molenberghs 2010<sup>14</sup>). 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 2006<sup>15</sup>) 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 2006<sup>16</sup>) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

<sup>13</sup> Burzykowski T (Ed.): *The evaluation of surrogate endpoints*. New York: Springer; 2005.

<sup>14</sup> 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.

<sup>15</sup> Burzykowski T, Buyse M: *Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation*. *Pharm Stat* 2006; 5(3): 173-186.

<sup>16</sup> Weir CJ, Walley RJ: *Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review*. *Stat Med* 2006; 25(2): 183-203.

- 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).*

##### **IXORA-S Studie**

###### ***Studienberichte und zusätzliche Auswertungen zur IXORA-S Studie [7, 9]:***

Eli Lilly and Company. I1F-MC-RHBS(a): Clinical Trial Protocol. 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. Stand: 09.02.2016. 2016.

Eli Lilly and Company. I1F-MC-RHBS 24-Week Clinical Study Report: 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. Stand: 12.10.2016. 2016.

###### ***Publikation (Abstract) zur IXORA-S Studie [61]:***

Reich, K., Lomaga, M., Henneges, 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.

###### ***Studienregistereinträge zur IXORA-S Studie [57-60]:***

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.

Eli Lilly and Company. ICTRP: 2015-000892-28. Protocol I1F-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.

Eli Lilly and Company. EU-CTR: 2015-000892-28. Protocol I1F-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](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000892-28) [Zugriff: 05.12.2016]. 0000.

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.

#### 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<sup>®</sup> [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. Janssen-Cilag International NV. Fachinformation STELARA<sup>®</sup> 45 mg/90 mg Injektionslösung / STELARA<sup>®</sup> 45 mg/90 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze [online]. Stand: 10.2016. URL: [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de) [Zugriff: 13.01.2017]. 2016.
5. 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](https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1282/VerfO_2016-07-21_iK-2016-10-29.pdf) [Zugriff: 23.11.2016]. 2016.
6. 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](https://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_4-2.pdf) [Zugriff: 23.11.2016]. 2015.
7. Eli Lilly and Company. IIF-MC-RHBS(a): Clinical Trial Protocol. 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. Stand: 09.02.2016. 2016.
8. Eli Lilly and Company. IIF-MC-RHBS: SAP 3.0. 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. Stand: 20.01.2017. 2017.

9. Eli Lilly and Company. IIF-MC-RHBS 24-Week Clinical Study Report: 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. Stand: 26.10.2016. 2016.
10. 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.
11. 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](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003329.pdf) [Zugriff: 08.12.2016]. 2004.
12. Fredriksson, T., Pettersson, U. Severe psoriasis--oral therapy with a new retinoid. *Dermatologica* 1978; 157(4): 238-44.
13. Finlay, A. Y. Current severe psoriasis and the rule of tens. *Br J Dermatol* 2005; 152(5): 861-7.
14. 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](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/013-0011_S3_Psoriasis_vulgaris_Therapie_01_abgelaufen.pdf) [Zugriff: 2.03.2016]. 2011.
15. Reich, K., Mrowietz, U. Treatment goals in psoriasis. *J Dtsch Dermatol Ges* 2007; 5(7): 566-74.
16. 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.
17. 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.

18. 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.
19. 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.
20. 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: 1156-61.
21. 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.
22. 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.
23. 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.
24. Patrino, 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.
25. 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.
26. 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.
27. MaritzCX GmbH. Patientenpräferenzstudie in der Indikation Plaque-Psoriasis - Studienbericht. 2016.

28. 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.
29. 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.
30. 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.
31. Wozel, G. Psoriasis treatment in difficult locations: scalp, nails, and intertriginous areas. *Clin Dermatol* 2008; 26(5): 448-59.
32. Rich, P., Scher, R. K. Nail Psoriasis Severity Index: a useful tool for evaluation of nail psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2003; 49(2): 206-12.
33. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Psoriasis - The assessment and management of psoriasis [online]. Stand: 10.2012. URL: [www.nice.org.uk/guidance/cg153](http://www.nice.org.uk/guidance/cg153) [Zugriff: 8.12.2016]. 2012.
34. 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.
35. Haacke, T. C., Mrowietz, U. Therapie der Nagelpsoriasis. *Akt Dermatol* 2003; 29(12): 517-520.
36. 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.
37. 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](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-863/2015-09-01_Nutzenbewertung%20IQWiG_Secukinumab.pdf) [Zugriff: 23.11.2016]. 2015.

38. 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.
39. 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).
40. 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.
41. Finlay, A., Khan, G. Dermatology Life Quality Index (DLQI) - a simple practical measure for routine clinical use. Clin Exp Dermatol 1994; 19: 210-16.
42. 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.
43. 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.
44. von Kiedrowski, R., Dirschka, T., Kirchesch, H., Krähn-Senftleben, G., Petering, H. et al. Psoriasis vulgaris – ein praxisnaher Behandlungspfad. Der Deutsche Dermatologe 2011.
45. Eli Lilly and Company. CTD Section 2.5. Clinical Overview - Ixekizumab (LY2439821)- Plaque Psoriasis Indication. Stand: 13.04.2015. 2015.
46. 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.
47. 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) [online]. URL: [https://www.bgbl.de/xaver/bgbl/start.xav?startbk=Bundesanzeiger\\_BGBI&bk=Bundesanzeige](https://www.bgbl.de/xaver/bgbl/start.xav?startbk=Bundesanzeiger_BGBI&bk=Bundesanzeige)

[r\\_BGBI&start=//\\*%5b@attr\\_id=%27bgb110s2324.pdf%27%5d#\\_bgb1\\_%2F%2F\\*%5B%40attr\\_id%3D%27bgb110s2324.pdf%27%5D\\_1484820573413](#) [Zugriff: 27.12.2016]. 2014.

48. 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](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2010/01/WC500059887.pdf) [Zugriff: 24.11.2016]. 2005.

49. 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.

50. 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](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002875.pdf) [Zugriff: 24.11.2016]. 1994.

51. 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.

52. 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.

53. 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](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002842.pdf) [Zugriff: 24.11.2016]. 1998.

54. Augustin, M., Kruger, K., Radtke, M. A., Schwiippel, I., Reich, K. Disease severity, quality of life and health care in plaque-type psoriasis: a multicenter cross-sectional study in Germany. *Dermatology* 2008; 216(4): 366-72.

55. Reich, K., Griffiths, C. E. The relationship between quality of life and skin clearance in moderate-to-severe psoriasis: lessons learnt from clinical trials with infliximab. *Arch Dermatol Res* 2008; 300(10): 537-44.

56. Puig, L., Carrascosa, J. M., Carretero, G., de la Cueva, P., Lafuente-Urrez, R. F. et al. Spanish evidence-based guidelines on the treatment of psoriasis with biologic agents, 2013. Part 1: on efficacy and choice of treatment. Spanish Psoriasis Group of the Spanish Academy of Dermatology and Venereology. *Actas Dermosifiliogr* 2013; 104(8): 694-709.
57. Eli Lilly 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.
58. Eli Lilly and Company. ICTRP: 2015-000892-28. Protocol I1F-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]. URL: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-000892-28-DE> [Zugriff: 05.12.2016]. 2015.
59. Eli Lilly Company. EU-CTR: 2015-000892-28. Protocol I1F-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](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000892-28) [Zugriff: 05.12.2016]. 0000.
60. Eli Lilly Company. PharmNet.Bund: 2015-000892-28. Protocol I1F-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.
61. Reich, K., Lomaga, M., Henneges, 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.
62. 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.
63. 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.

64. World Health Organization. A67/VR/9 - SIXTY-SEVENTH WORLD HEALTH ASSEMBLY - Psoriasis [online]. Stand: 24.05.2014. URL: [http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf\\_files/WHA67/A67\\_R9-en.pdf](http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA67/A67_R9-en.pdf) [Zugriff: 25.01.2017]. 2014.

65. 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.

66. 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](http://handbook.cochrane.org/chapter_6/box_6_4_b_cochrane_hsss_2008_sensprec_pubmed.htm) [Zugriff: 04.05.2015]. 2011.

**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):

<b>Datenbankname</b>	EMBASE	
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid	
<b>Datum der Suche</b>	08.12.2010	
<b>Zeitsegment</b>	1980 to 2010 week 50	
<b>Suchfilter</b>	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle <sup>17</sup> ] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
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

<sup>17</sup> 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**

<b>Datenbankname</b>	CENTRAL	
<b>Suchoberfläche</b>	The Cochrane Library	
<b>Datum der Suche</b>	07.12.2016	
<b>Zeitsegment</b>	Keine Einschränkung	
<b>Suchfilter</b>	Suche in „ALL TEXT“	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
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

<b>Datenbankname</b>	Embase® Embase Alert®	
<b>Suchoberfläche</b>	ProQuest® Dialog®	
<b>Datum der Suche</b>	29.04.2016	
<b>Zeitsegment</b>	Keine Einschränkung	
<b>Suchfilter</b>	Filter für randomisierte kontrollierte Studien <u>angelehnt</u> an Wong 2006 [Quelle <sup>18</sup> ] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity, Syntax wurde von <a href="http://osh.cochrane.org/embase">http://osh.cochrane.org/embase</a> übernommen (best optimization of sensitivity and specificity) Medizinische Synonyme wurden eingeschlossen.	
<b>S</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
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.		

<sup>18</sup> 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.

<b>Datenbankname</b>	Embase® Embase Alert®	
<b>Suchoberfläche</b>	ProQuest® Dialog®	
<b>Datum der Suche</b>	07.12.2016	
<b>Zeitsegment</b>	Veröffentlicht nach dem 29.04.2016	
<b>Suchfilter</b>	Filter für randomisierte kontrollierte Studien angelehnt an Wong 2006 [Quelle <sup>19</sup> ] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity, Syntax wurde von <a href="http://osh.cochrane.org/embase">http://osh.cochrane.org/embase</a> übernommen (best optimization of sensitivity and specificity) Medizinische Synonyme wurden eingeschlossen.	
<b>S</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
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.		

<sup>19</sup> 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.

<b>Datenbankname</b>	MEDLINE®	
<b>Suchoberfläche</b>	ProQuest® Dialog®	
<b>Datum der Suche</b>	28.04.2016	
<b>Zeitsegment</b>	Keine Einschränkung	
<b>Suchfilter</b>	<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 (<a href="http://handbook.cochrane.org/chapter_6/box_6_4_b_cochrane_hsss_2008_sensprec_pub_med.htm">http://handbook.cochrane.org/chapter_6/box_6_4_b_cochrane_hsss_2008_sensprec_pub_med.htm</a>) [66].</p> <p>Die Syntax von PubMed wurde entsprechend auf ProQuest übertragen.</p> <p>Medizinische Synonyme wurden eingeschlossen.</p>	
<b>S</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
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")	15.751.959*
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.		

<b>Datenbankname</b>	MEDLINE®	
<b>Suchoberfläche</b>	ProQuest® Dialog®	
<b>Datum der Suche</b>	07.12.2016	
<b>Zeitsegment</b>	Veröffentlicht nach dem 28.04.2016	
<b>Suchfilter</b>	<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 (<a href="http://handbook.cochrane.org/chapter_6/box_6_4_b_cochrane_hsss_2008_sensprec_pubmed.htm">http://handbook.cochrane.org/chapter_6/box_6_4_b_cochrane_hsss_2008_sensprec_pubmed.htm</a>) [66].</p> <p>Die Synthax von PubMed wurde entsprechend auf ProQuest übertragen. Medizinische Synonyme wurden eingeschlossen.</p>	
<b>S</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
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:

<b>Studienregister</b>	clinicaltrials.gov
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://www.clinicaltrials.gov">http://www.clinicaltrials.gov</a>
<b>Datum der Suche</b>	08.12.2010
<b>Suchstrategie</b>	(Starlix OR Novonorm OR Prandin OR Nateglinid OR Repaglinid) [ALL-FIELDS] AND ("Phase II" OR "Phase III" OR "Phase IV") [PHASE]
<b>Treffer</b>	23

**Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**

<b>Studienregister</b>	clinicaltrials.gov
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://www.clinicaltrials.gov">http://www.clinicaltrials.gov</a>
<b>Datum der Suche</b>	05.12.2016
<b>Suchstrategie</b>	"ixekizumab" OR "TALTZ" OR "Taltz" OR "Ly2439821" OR "LY2439821"
<b>Treffer</b>	<b>22</b>
<b>Offensichtliche Verletzung der Einschlusskriterien</b>	21
<b>Einschluss</b>	<b>1 (IXORA-S)</b>

<b>Studienregister</b>	ICTRP
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a>
<b>Datum der Suche</b>	05.12.2016
<b>Suchstrategie</b>	"ixekizumab" OR "TALTZ" OR "Taltz" OR "Ly2439821" OR "LY2439821"
<b>Treffer</b>	107 Einträge für <b>32</b> Studien

<b>Offensichtliche Verletzung der Einschlusskriterien</b>	31
<b>Einschluss</b>	<b>1 (IXORA-S)</b>

<b>Studienregister</b>	EU Clinical Trials Register
<b>Internetadresse</b>	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/">https://www.clinicaltrialsregister.eu/</a>
<b>Datum der Suche</b>	05.12.2016
<b>Suchstrategie</b>	"ixekizumab" OR "TALTZ" OR "Taltz" OR "Ly2439821" OR "LY2439821"
<b>Treffer</b>	<b>16</b>
<b>Offensichtliche Verletzung der Einschlusskriterien</b>	15
<b>Einschluss</b>	<b>1 (IXORA-S)</b>

<b>Studienregister</b>	Klinische Prüfungen PharmNet.Bund
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm">http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm</a>
<b>Datum der Suche</b>	05.12.2016
<b>Suchstrategie</b>	<b>Suche jedes Begriffs jeweils in „Textfelder“ „Active Substance“ und „Product Name/Code“:</b> "ixekizumab" ODER "TALTZ" ODER "Ly2439821"
<b>Treffer</b>	12 Einträge
<b>Offensichtliche Verletzung der Einschlusskriterien</b>	11
<b>Einschluss</b>	<b>1 (IXORA-S)</b>
*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)
<b>ICTRP</b>			
[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: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-002628-14-NL">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-002628-14-NL</a> [Zugriff: 05.12.2016]. 2016.	<b>A3</b>
[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: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-003938-27-DE">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-003938-27-DE</a> [Zugriff: 05.12.2016]. 2016.	<b>A1</b>
[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: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-003932-11-DE">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-003932-11-DE</a> [Zugriff: 05.12.2016]. 2016.	<b>A1</b>
[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: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-003937-84-GB">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-003937-84-GB</a> [Zugriff: 05.12.2016]. 2015.	<b>A1</b>
[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: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002433-22">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002433-22</a> [Zugriff: 05.12.2016]. 2015.	<b>A1</b>
[6]	NCT02543918	ICTRP: NCT02543918. Vaccination Response Following Administration of Ixekizumab to Healthy Subjects [online]. Stand: 18.01.2016. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02543918">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02543918</a> [Zugriff: 05.12.2016]. 2015.	<b>A1</b>
[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: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-000190-12-DE">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-000190-12-DE</a> [Zugriff: 05.12.2016]. 2015.	<b>A3</b>

[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: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02387801">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02387801</a> [Zugriff: 05.12.2016]. 2015.	<b>A3</b>
[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: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02349295">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02349295</a> [Zugriff: 05.12.2016]. 2014.	<b>A1</b>
[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: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-002325-22-GB">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-002325-22-GB</a> [Zugriff: 05.12.2016]. 2013.	<b>A1</b>
[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: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01870284">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01870284</a> [Zugriff: 05.12.2016]. 2013.	<b>A1</b>
[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: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01777191">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01777191</a> [Zugriff: 05.12.2016]. 2013.	<b>A3</b>
[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: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-002326-49-GB">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-002326-49-GB</a> [Zugriff: 05.12.2016]. 2012.	<b>A1</b>
[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: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01695239">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01695239</a> [Zugriff: 05.12.2016]. 2012.	<b>A1</b>
[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: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-121952">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-121952</a> [Zugriff: 05.12.2016]. 2016.	<b>A3</b>

[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: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-004368-31-HU">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-004368-31-HU</a> [Zugriff: 05.12.2016]. 2012.	<b>A3</b>
[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: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01646177">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01646177</a> [Zugriff: 05.12.2016]. 2012.	<b>A3</b>
[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: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01624233">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01624233</a> [Zugriff: 05.12.2016]. 2012.	<b>A3</b>
[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: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01597245">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01597245</a> [Zugriff: 05.12.2016]. 2012.	<b>A3</b>
[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: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-004350-26-DE">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-004350-26-DE</a> [Zugriff: 05.12.2016]. 2012.	<b>A3</b>
[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: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-002970-22-DE">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-002970-22-DE</a> [Zugriff: 05.12.2016]. 2011.	<b>A3</b>
[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: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01474512">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01474512</a> [Zugriff: 05.12.2016]. 2011.	<b>A3</b>

[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: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01253265">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01253265</a> [Zugriff: 05.12.2016]. 2010.	<b>A1</b>
[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: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01236118">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01236118</a> [Zugriff: 05.12.2016]. 2010.	<b>A1</b>
[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: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-101317">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-101317</a> [Zugriff: 05.12.2016]. 2013.	<b>A1</b>
[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: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-018948-14-DK">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-018948-14-DK</a> [Zugriff: 05.12.2016]. 2010.	<b>A3</b>
[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: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-101142">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-101142</a> [Zugriff: 05.12.2016]. 2012.	<b>A1</b>
[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: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01107457">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01107457</a> [Zugriff: 05.12.2016]. 2010.	<b>A3</b>
[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: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-009696-34-DE">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-009696-34-DE</a> [Zugriff: 05.12.2016]. 2009.	<b>A1</b>
[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: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-163261">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-163261</a> [Zugriff: 05.12.2016]. 2016.	<b>A1</b>
[31]	2015-002649-69	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: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-002649-69-DE">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-002649-69-DE</a> [Zugriff: 05.12.2016]. 2015.	<b>A2</b>
<b>Clinicaltrials.gov</b>			

[32]	NCT01870284	Clinicaltrials.gov: NCT01870284. Study of Ixekizumab in Participants With Active Ankylosing Spondylitis (AS) [online]. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01870284">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01870284</a> [Zugriff: 05.12.2016]. 2014.	<b>A1</b>
[33]	NCT01695239	Clinicaltrials.gov: NCT01695239. A Study of Ixekizumab in Participants With Active Psoriatic Arthritis [online]. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01695239">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01695239</a> [Zugriff: 05.12.2016]. 2016.	<b>A1</b>
[34]	NCT02696785	Clinicaltrials.gov: NCT02696785. A Study of Ixekizumab (LY2439821) in bDMARD-Naive Participants With Radiographic Axial Spondyloarthritis [online]. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02696785">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02696785</a> [Zugriff: 05.12.2016]. 2016.	<b>A1</b>
[35]	NCT02696798	Clinicaltrials.gov: NCT02696798. A Study of Ixekizumab (LY2439821) in TNF Inhibitor Experienced Participants With Radiographic Axial Spondyloarthritis [online]. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02696798">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02696798</a> [Zugriff: 05.12.2016]. 2016.	<b>A1</b>
[36]	NCT02349295	Clinicaltrials.gov: NCT02349295. A Study of Ixekizumab (LY2439821) in Participants With Active Psoriatic Arthritis [online]. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02349295">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02349295</a> [Zugriff: 05.12.2016]. 2016.	<b>A1</b>
[37]	NCT01777191	Clinicaltrials.gov: NCT01777191. Evaluation of Ixekizumab Using Auto-Injector or Prefilled Syringe in Participants With Moderate to Severe Plaque Psoriasis [online]. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01777191">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01777191</a> [Zugriff: 05.12.2016]. 2016.	<b>A3</b>
[38]	NCT02584855	Clinicaltrials.gov: NCT02584855. A Long-Term Efficacy and Safety Study of Ixekizumab (LY2439821) in Participants With Active Psoriatic Arthritis [online]. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02584855">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02584855</a> [Zugriff: 05.12.2016]. 2016.	<b>A1</b>
[39]	NCT02513550	Clinicaltrials.gov: NCT02513550. A Study Comparing Different Dosing Regimens of Ixekizumab (LY2439821) in Participants With Moderate to Severe Plaque Psoriasis [online]. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02513550">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02513550</a> [Zugriff: 05.12.2016]. 2016.	<b>A3</b>
[40]	NCT02387801	Clinicaltrials.gov: NCT02387801. A Study of the Early Activity of Ixekizumab (LY2439821) in Moderate-to-Severe Psoriasis [online]. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02387801">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02387801</a> [Zugriff: 05.12.2016]. 2016.	<b>A3</b>
[41]	NCT02718898	Clinicaltrials.gov: NCT02718898. A Study of Ixekizumab (LY2439821) in Participants With Moderate-to-Severe Genital Psoriasis [online]. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02718898">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02718898</a> [Zugriff: 05.12.2016]. 2016.	<b>A3</b>
[42]	NCT01597245	Clinicaltrials.gov: NCT01597245. A Phase 3 Study in Participants With Moderate to Severe Psoriasis (UNCOVER-2) [online]. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01597245">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01597245</a> [Zugriff: 05.12.2016]. 2016.	<b>A3</b>
[43]	NCT02543918	Clinicaltrials.gov: NCT02543918. A Study of the Immune Response to Vaccines and Ixekizumab (LY2439821) in Healthy Participants [online]. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02543918">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02543918</a> [Zugriff: 05.12.2016]. 2016.	<b>A1</b>

[44]	NCT01646177	Clinicaltrials.gov: NCT01646177. A Study in Participants With Moderate to Severe Psoriasis (UNCOVER-3) [online]. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01646177">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01646177</a> [Zugriff: 05.12.2016]. 2016.	<b>A3</b>
[45]	NCT01107457	Clinicaltrials.gov: NCT01107457. A Study in Participants With Moderate to Severe Psoriasis [online]. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01107457">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01107457</a> [Zugriff: 05.12.2016]. 2015.	<b>A3</b>
[46]	NCT00966875	Clinicaltrials.gov: NCT00966875. A Study in Patients With Rheumatoid Arthritis [online]. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00966875">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00966875</a> [Zugriff: 05.12.2016]. 2016.	<b>A1</b>
[47]	NCT01624233	Clinicaltrials.gov: NCT01624233. A Study in Japanese Participants With Moderate-to-Severe Psoriasis [online]. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01624233">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01624233</a> [Zugriff: 05.12.2016]. 2016.	<b>A3</b>
[48]	NCT01236118	Clinicaltrials.gov: NCT01236118. A Study of LY2439821 in Rheumatoid Arthritis [online]. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01236118">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01236118</a> [Zugriff: 05.12.2016]. 2016.	<b>A1</b>
[49]	NCT01474512	Clinicaltrials.gov: NCT01474512. A Phase 3 Study in Participants With Moderate to Severe Psoriasis [online]. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01474512">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01474512</a> [Zugriff: 05.12.2016]. 2016.	<b>A3</b>
[50]	NCT01253265	Clinicaltrials.gov: NCT01253265. A Study in Rheumatoid Arthritis [online]. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01253265">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01253265</a> [Zugriff: 05.12.2016]. 2016.	<b>A1</b>
[51]	NCT0275735	Clinicaltrials.gov: NCT02757352. A Study of Ixekizumab (LY2439821) in Participants With Nonradiographic Axial Spondyloarthritis [online]. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02757352">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02757352</a> [Zugriff: 05.12.2016]. 2016.	<b>A1</b>
[52]	NCT02634801	Clinicaltrials.gov: NCT02634801. A Study of Ixekizumab (LY2439821) in Participants With Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis Naive to Systemic Treatment [online]. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02634801">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02634801</a> [Zugriff: 05.12.2016]. 2016.	<b>A2</b>
<b>EU-CTR</b>			
[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: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002326-49">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002326-49</a> [Zugriff: 05.12.2016]. 0000.	<b>A1</b>
[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: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-018948-14">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-018948-14</a> [Zugriff: 05.12.2016]. 0000.	<b>A3</b>

[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: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004368-31">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004368-31</a> [Zugriff: 05.12.2016]. 0000.	<b>A3</b>
[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: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002325-22">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002325-22</a> [Zugriff: 05.12.2016]. 0000.	<b>A1</b>
[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: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002328-42">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002328-42</a> [Zugriff: 05.12.2016]. 0000.	<b>A1</b>
[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: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002433-22">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002433-22</a> [Zugriff: 05.12.2016]. 0000.	<b>A1</b>
[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: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003938-27">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003938-27</a> [Zugriff: 05.12.2016]. 0000.	<b>A1</b>
[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: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002970-22">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002970-22</a> [Zugriff: 05.12.2016]. 0000.	<b>A3</b>
[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: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003932-11">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003932-11</a> [Zugriff: 05.12.2016]. 0000.	<b>A1</b>

[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: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000190-12">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000190-12</a> [Zugriff: 05.12.2016]. 0000.	<b>A3</b>
[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: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004350-26">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004350-26</a> [Zugriff: 05.12.2016]. 0000.	<b>A3</b>
[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: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003937-84">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003937-84</a> [Zugriff: 05.12.2016]. 0000.	<b>A1</b>
[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: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-009696-34">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-009696-34</a> [Zugriff: 05.12.2016]. 0000.	<b>A1</b>
[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: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002628-14">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002628-14</a> [Zugriff: 05.12.2016]. 0000.	<b>A3</b>
[67]	2015-002649-69	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: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002649-69">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002649-69</a> [Zugriff: 05.12.2016]. 0000.	<b>A2</b>
<b>PharmNet.Bund - Klinische Prüfungen</b>			
[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: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> [Zugriff: 05.12.2016]. 0000.	<b>A3</b>

[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: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> [Zugriff: 05.12.2016]. 0000.	<b>A1</b>
[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: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> [Zugriff: 05.12.2016]. 0000.	<b>A1</b>
[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: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> [Zugriff: 05.12.2016]. 0000.	<b>A3</b>
[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: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> [Zugriff: 05.12.2016]. 0000.	<b>A3</b>
[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: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> [Zugriff: 05.12.2016]. 0000.	<b>A3</b>
[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: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> [Zugriff: 05.12.2016]. 0000.	<b>A1</b>
[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: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> [Zugriff: 05.12.2016]. 0000.	<b>A1</b>
[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: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> [Zugriff: 05.12.2016]. 0000.	<b>A1</b>

[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: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> [Zugriff: 05.12.2016]. 0000.	<b>A1</b>
[78]	2015-002649-69	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: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> [Zugriff: 05.12.2016]. 0000.	<b>A2</b>

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: 2015-002649-69. 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.
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: 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.
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](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](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](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](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](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](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](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](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](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](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](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](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](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](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: 2015-002649-69. 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](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002649-69) [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: 2015-002649-69. 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.

**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 4-94 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 4-94 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-94 (Anhang): Studiendesign und -methodik für die IXORA-S Studie

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>Studienziel</b>		
<b>2 b</b>	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p><b>Fragestellung</b></p> <p>Vergleich der Wirksamkeit und Sicherheit von Ixekizumab gegenüber Ustekinumab bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die auf mindestens eine systemische Therapie einschließlich Ciclosporin, Methotrexat oder Phototherapie nur unzureichend angesprochen haben, oder bei denen eine Kontraindikation oder Unverträglichkeit gegenüber solchen Therapien vorliegt.</p> <p><b>Ziele/Hypothesen</b></p> <p><u>Primäre Studienziele</u></p> <p>(1) Test einer Nicht-Unterlegenheit (Nicht-Unterlegenheitsgrenze: -12,6%) von 80 mg Ixekizumab alle 2 Wochen gegenüber Ustekinumab hinsichtlich des Anteils der Patienten mit PASI 90 in Woche 12.</p> <p>(2) Test einer Überlegenheit von 80 mg Ixekizumab alle 2 Wochen gegenüber Ustekinumab hinsichtlich des Anteils der Patienten mit PASI 90 in Woche 12.</p> <p><u>Sekundäre Studienziele, die in der primären Teststrategie berücksichtigt wurden</u> (adjustiert für Multiples Testen mittels Bonferroni-Hommel Korrektur), zum Vergleich von Ixekizumab vs. Ustekinumab:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) Anteil der Patienten mit PASI 75 in Woche 12</li> <li>2) Anteil der Patienten mit PASI 100 in Woche 12</li> <li>3) Anteil der Patienten mit sPGA (0) [remission] in Woche 12</li> <li>4) Anteil der Patienten mit einer Verbesserung auf sPGA (0 oder 1) und um mindestens 2 Punkte bei Patienten mit einem Baseline sPGA <math>\geq 1</math> in Woche 12</li> <li>5) Anteil der Patienten mit DLQI (0 oder 1) in Woche 12</li> <li>6) Anteil der Patienten mit einem Itch NRS Ansprechen von mindestens 4 Punkten bei Patienten mit einem Itch NRS Score <math>\geq 4</math> bei Baseline zu Woche 12</li> <li>7) Veränderung des Itch NRS Scores von Baseline bis Woche 12</li> <li>8) Veränderung der Skin Pain VAS von Baseline bis Woche 12</li> </ol> <p><b>Nullhypothese:</b> Der Grenzwert für den Nichtunterlegenheitsunterschied der Anteile der</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		Patienten mit PASI 90 in Woche 12 wird bei einer angenommenen Retentionsrate von 0,70 für den Behandlungseffekt von Ustekinumab und einer angenommenen Placebo-Ansprechrates von 1% auf 12,6% angelegt.
<b>Methoden</b>		
<b>3</b>	Studiendesign	
<b>3a</b>	Beschreibung des Studiendesigns (z.B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<p>Multizentrische, randomisierte, verblindete, 2-armige, parallele Phase 3b Studie zum Vergleich der Wirksamkeit und Sicherheit von Ixekizumab gegen Ustekinumab bei erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die auf mindestens eine systemische Therapie einschließlich Ciclosporin, Methotrexat oder PUVA nur unzureichend angesprochen haben, oder bei denen eine Kontraindikation oder Unverträglichkeit gegenüber solchen Therapien vorlag.</p> <p>Die Zuteilung zu den Behandlungsarmen erfolgte stratifiziert nach Zentrum und Gewichtskategorie (<math>\leq 100,0</math> kg vs. <math>&gt; 100,0</math> kg) im Verhältnis 1:1.</p>
<b>3b</b>	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z.B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p><b>Amendment (a) vom 09. Februar 2016</b></p> <p>Bei Ausschlusskriterium (12) wurde die Ausnahmenregelung an die Europäische Steroidklassifizierung angepasst.</p> <p>Ausschlusskriterium (30) zum Ausschluss von HBV-infizierten Patienten wurde zur Verdeutlichung ausdrücklich um Patienten mit einem positiven Test auf HBV-Oberflächen-Antigen (HBsAg) erweitert.</p> <p>Bei Auftreten von systemischen allergischen Reaktionen/Überempfindlichkeitsreaktionen wurde als vorbeugende Sicherheitsmaßnahme eine zusätzliche Blutentnahme von 10 ml eingeführt, um ggf. die Rolle von Antikörpern gegen den Wirkstoff evaluieren zu können.</p> <p>Die Analysepopulation für die Auswertung des sekundären Endpunktes „Anteil der Patienten mit static Physician Global Assessment (sPGA) Scores von 0 oder 1 bei mindestens 2 Punkten Verbesserung im Vergleich zu Baseline“ wurde um den Zusatz „nur bei Patienten mit sPGA von <math>\geq 3</math>“ zu Baseline“ ergänzt, um die Analysepopulation korrekt dazustellen.</p> <p>Im Studienverlauf wurde das CSP der IXORA S Studie durch 4 weitere länderspezifische Protokolladdenda ergänzt, die aber keine relevante Änderung der Zielkriterien oder der Methodik betrafen.</p> <p>Addendum 1 vom 13. Mai 2015 betraf Brasilien. In diesem Land wurde kein Studienpatient eingeschlossen.</p> <p>Addendum 2 vom 02. Juli 2015 betraf das Vereinigte Königreich. Die Auswahl akzeptierter Kontrazeptionsmethoden wurden spezifiziert.</p> <p>Addendum 3 vom 29. September 2015 mit Modifikationen vom 29. April 2016 und 06. Oktober 2016 betraf Spanien. Der Zugang zur Studienmedikation und weiteren Psoriasis Therapien nach Abschluss der Doppelblindphase wurde erweitert.</p> <p>Addendum 4 vom 06. Oktober 2016 betraf Deutschland und weitere Länder der EU. Der Zugang zur Studienmedikation und weiteren Psoriasis Therapien nach Abschluss der Doppelblindphase wurde erweitert.</p> <p>Addendum 5 vom 06. Oktober 2016 betraf Schweden, Kanada, Österreich und die Niederlande. Der Zugang zur Studienmedikation und weiteren Psoriasis Therapien nach Abschluss der Doppelblindphase wurde erweitert.</p>
<b>4</b>	Probanden/Patienten	

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden/Patienten	<p><b>Einschlusskriterien</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>(1) Chronische Plaque-Psoriasis seit mindestens 6 Monaten vor Baseline (Woche 0; Visite 2), nach Einschätzung des Prüfarztes.</li> <li>(2) Versagen oder Unverträglichkeit von oder Kontraindikation gegen mindestens eine systemische Therapie (einschließlich Ciclosporin, Methotrexat oder Phototherapie).</li> <li>(3) PASI Score <math>\geq 10</math> zum Screening (Visite 1) und zu Baseline (Woche 0, Visite 2).</li> <li>(4) Männliche oder weibliche Patienten ab 18 Jahren.</li> <li>(5) Männliche Patienten: Einverständniserklärung, während der Studie eine zuverlässige Methode der Empfängnisverhütung zu praktizieren.</li> <li>(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 oder Abstinenz zu praktizieren. Als zuverlässig galten orale Kontrazeptiva, Hormonpflaster, Intrauterinpressare, Vaginalringe, Diaphragmen mit spermizidem Gel oder Kondome mit Gel.</li> <li>(7) Um als nicht gebärfähig eingestuft zu werden, mussten Frauen       <ul style="list-style-type: none"> <li>- chirurgisch sterilisiert sein (Hysterektomie, bilaterale Oophorektomie oder Tubusligation)</li> <li>- oder <math>\geq 60</math> Jahre alt sein</li> <li>- oder im Alter von <math>\geq 40</math> bis <math>&lt; 60</math> Jahren seit mindestens 12 Monaten in der Menopause sein und diese durch einen FSH-Test mit <math>\geq 40</math> mIU/ml bestätigt sein.</li> </ul> </li> <li>(8) Vorliegen einer schriftlichen Einverständniserklärung, die von Lilly bzw. Beauftragtem der Firma und dem für das Zentrum zuständigen Institutional Review Board (IRB)/Ethical Review Board genehmigt worden war.</li> </ol> <p><b>Ausschlusskriterien</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>(9) Vorwiegend pustulöse, erythrodermale und/oder guttate Formen der Psoriasis.</li> <li>(10) Arzneimittelinduzierte Psoriasis in der Anamnese.</li> <li>(11) Exzessive Sonnenexposition oder Solarium in den 4 Wochen vor der Baseline (Woche 0; Visite 2) und während der Studie, nach Einschätzung des Prüfarztes.</li> <li>(12) Systemische Psoriasis-Therapie mit Nicht-Biologika oder Phototherapie in den letzten 4 Wochen oder topische Psoriasis-Therapie in den letzten 2 Wochen vor Baseline (Woche 0; Visite 2). Ausnahmen: die Anwendung von schwach wirksamen bis mittelstark wirksamen topischen Steroide waren im Bereich von Gesicht, Achselhöhle, Leisten- und/oder Genitalbereich erlaubt.</li> <li>(13) Gleichzeitige oder kürzlich erfolgte Gabe eines Biologikums innerhalb der folgenden Washout-Phasen: Etanercept <math>&lt; 28</math> Tage; Infliximab, Adalimumab oder Alefacept <math>&lt; 60</math> Tage; Golimumab <math>&lt; 90</math> Tage; Rituximab <math>&lt; 12</math> Monate oder jedes andere Biologikum innerhalb von <math>&lt; 5</math> Eliminationshalbwertszeiten vor Baseline (Woche 0; Visite 2).</li> <li>(14) Frühere Gabe von Ustekinumab oder jeglicher Zustand oder Kontraindikation gegen Ustekinumab laut lokaler Fachinformation, die den Patienten an der Studienteilnahme hinderte.</li> <li>(15) Vorherige Teilnahme oder vorzeitiger Abbruch dieser Studie oder</li> </ol>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Teilnahme an einer anderen Studie mit Ixekizumab, jeder anderen Studie zu anderen IL-17- oder IL-12/23-Antagonisten oder Behandlung mit anderen IL-17- oder IL-12/23-Antagonisten.</p> <p>(16) Erhielten eine Lebendimpfung innerhalb der letzten 12 Wochen vor Baseline (Woche 0; Visite 2), planten dies während der Studienphase oder bis zu 15 Wochen nach Studienende oder hatten an einer Impfstoffstudie innerhalb der letzten 12 Wochen vor Baseline teilgenommen. Die Prüfarzte sollten den Impfstatus ihrer Patienten überprüfen und die lokalen Guidelines zur Impfung von Erwachsenen mit Totimpfstoffen befolgen, um Infektionserkrankungen vor Therapiebeginn zu vermeiden (Anmerkung: Totimpfstoffe oder Subunit-Impfstoffe sollten erwartungsgemäß sicher sein; allerdings ist ihre Wirksamkeit bei gleichzeitiger Ixekizumab-Gabe nicht bekannt).</p> <p>(17) Impfung mit Bacillus Calmette-Guérin (BCG) innerhalb der letzten 12 Monaten vor Baseline erhalten oder während der Studienphase bis zu 12 Monaten nach Studienende geplant.</p> <p>(18) Bekannte Allergie oder Überempfindlichkeitsreaktion auf jede andere biologische Therapie, die nach Meinung des Prüfarztes bei einer Teilnahme an der Studie ein nicht akzeptables Risiko für den Patienten dargestellt hätten.</p> <p>(19) Bekannte Allergie oder Überempfindlichkeitsreaktion auf Latex.</p> <p>(20) Gleichzeitige Teilnahme oder frühzeitiges Verlassen an einer anderen klinischen Prüfung 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 Teilnahme an jeder anderen Art der medizinischen Forschung, die als wissenschaftlich oder medizinisch nicht kompatibel mit dieser Studie eingestuft wurde.</p> <p>(21) Jeglicher größerer chirurgischer Eingriff innerhalb der letzten 8 Wochen vor Baseline (Woche 0; Visite 2) oder Notwendigkeit eines Eingriffs während der Studie, der nach Meinung des Prüfarztes in Absprache mit Lilly ein nicht akzeptables Risiko für den Patienten dargestellt hätte.</p> <p>(22) Aktive oder frühere lymphoproliferative Erkrankung oder Anzeichen oder Symptome einer lymphoproliferativen Erkrankung in den letzten 5 Jahren vor Baseline (Woche 0; Visite 2) oder aktive oder frühere maligne Erkrankung in den letzten 5 Jahren vor Baseline (Woche 0; Visite 2). (Anmerkung: Patienten mit einer malignen Tumorerkrankung in der Vorgeschichte ohne Anzeichen eines Rezidivs 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. Myokardinfarkt, instabile Angina pectoris, instabile arterielle Hypertonie, mittelschwere bis schwere Herzinsuffizienz der New York Heart Association-Klasse III/IV, oder Schlaganfall), Erkrankungen der Atemwege, der Leber, der 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</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Risiko für den Patienten dargestellt hätten oder die Auswertung der Daten beeinflusst hätten.</p> <p>(24) Klinisch signifikante Auffälligkeiten im EKG, die nach Meinung des Prüfarztes bei einer Teilnahme an der Studie ein nicht akzeptables Risiko für den Patienten dargestellt hätten.</p> <p>(25) Nicht kontrollierte arterielle Hypertonie [systolischer Blutdruck &gt; 160 mm Hg oder diastolischer Blutdruck &gt; 100 mm Hg zum Screening (Visite 1) oder zu Baseline (Visite 2)].</p> <p>(26) Störungen des Wasser- und Elektrolythaushaltes, Herzinfarkt, neu aufgetretene ischämische Herzerkrankung (z.B. instabile Angina pectoris), nicht kompensierte Herzinsuffizienz oder andere, nach Einschätzung des Prüfarztes, ernsthafte Herzkrankheit innerhalb der letzten 12 Wochen vor Baseline (Woche 0; Visite 2).</p> <p>(27) Signifikante nicht kontrollierte neuropsychiatrische Störung, Suizidversuch in der Vergangenheit, Score 3 in Item 12 (Gedanken an den eigenen Tod oder an Selbstmord) des QIDS-SR16 beim Screening (Visite 1) oder zu Baseline (Woche 0, Visite 2), oder vom Prüfarzt als suizidgefährdet eingestuft.</p> <p>(28) Befund für oder Verdacht auf aktive oder latente Tuberkulose (vgl. Studienprotokoll Kapitel 10.3.2.2 zu Details hinsichtlich der Bestimmung der vollständigen Tuberkulose-assoziierten Ausschlusskriterien).</p> <p>(29) Seropositiv für HI-Viren (Antikörper).</p> <p>(30) Infektion mit oder positiver Test auf Hepatitis B Virus (positiv auf Hepatitis-B-Oberflächenantigen (HBsAg+) oder positiv auf Anti-Hepatitis B Core-Antikörper (HBcAb+) und HBV DNA getestet) (Anmerkung: Patienten konnten trotz HBcAb+ und HBV DNA negativ in die Studie eingeschlossen werden. Patienten die diese Kriterien beim Screening (Visite 1) erfüllten, wurden vom Zentrallabor identifiziert und während der Studie überwacht, wie im Studienprotokoll Kapitel 10.3.3.2 beschrieben).</p> <p>(31) Infektion mit oder positiver Test auf Hepatitis C Virus (HCV; d.h. positiv auf HCV-Antikörper und über einen konfirmatorischen Test auf HCV, z.B. HCV-Polymerasekettenreaktion).</p> <p>(32) Körpertemperatur <math>\geq 38^{\circ}\text{C}</math> (<math>100,5^{\circ}\text{F}</math>) zu Baseline (Woche 0; Visite 2); diese Patienten konnten einmalig <math>\geq 4</math> Wochen nach Abklingen der erhöhten Körpertemperatur nachgescreent werden. Die Körpertemperatur konnte im Ohr oder Mund gemessen werden.</p> <p>(33) 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 dargestellt hätte.</p> <p>(34) Akute oder frühere für immunsupprimierte Patienten typische oder bei solchen Patienten häufige Infektion (z.B. Pneumocystis jirovecii-Pneumonie, Histoplasmose oder Coccidioidomycose) oder bekannte Immunschwäche.</p> <p>(35) Akute oder frühere Herpes zoster-Infektion oder andere klinisch sichtbare Varicella-zoster-Virusinfektion innerhalb der letzten</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>12 Wochen vor Baseline (Woche 0; Visite 2).</p> <p>(36) Jede andere bestehende oder frühere 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 dargestellt hätte; diese Patienten konnten mindestens 4 Wochen nach Abklingen der Symptomatik noch ein weiteres Mal nachgescreened werden.</p> <p>Laborwerte beim Screening (Visite 1):</p> <p>(37) Neutrophile Granulozyten &lt; 1.500 Zellen/<math>\mu</math>l.</p> <p>(38) Lymphozyten &lt; 800 Zellen/<math>\mu</math>l.</p> <p>(39) Thrombozyten &lt; 100.000 Zellen/<math>\mu</math>l.</p> <p>(40) Aspartat-Aminotransferase (ASAT) oder Alanin-Aminotransferase (ALAT) &gt; 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>(41) Alkalische Phosphatase (AP) &gt; 3-facher oberer Normwert oder AP &gt; 2,5-facher oberer Normwert und Gesamtbilirubin &gt; 2-facher oberer Normwert.</p> <p>(42) Leukozyten &lt; 3.000 Zellen/<math>\mu</math>l.</p> <p>(43) Hämoglobin &lt; 8,5 g/dl (85,0 g/l) bei Männern und &lt; 8,0 g/dl (80 g/l) bei Frauen.</p> <p>(44) Laborwerte außerhalb des Normalbereichs der Population, die vom Prüfarzt als klinisch signifikant angesehen wurden. (Anmerkung: Labortests sollten nur bei Verdacht auf technische Probleme bzw. bei Vorliegen von klinischen Gründen, welche die Fehlerhaftigkeit der Ergebnisse vermuten ließen, wiederholt werden).</p> <p>(45) Laktierende oder stillende Frauen.</p> <p>(46) Jeder andere mögliche Grund, der nach Meinung des Prüfarztes die Einhaltung des Studienprotokolls bis zum Ende beeinträchtigen würde.</p> <p>(47) 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>(48) Angestellte von Lilly oder Dritte, die an der Studie beteiligt waren.</p>
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	<p>Diese multizentrische Studie wurde in 48 Zentren in 13 Ländern durchgeführt. Verantwortlich für die Studienorganisation war der Sponsor, Eli Lilly and Company (Lilly).</p> <p>Folgende Länder nahmen an der Studie teil: Belgien, Deutschland, Frankreich, Italien, Kanada, Niederlande, Österreich, Polen, Schweden, Schweiz, Spanien, Ungarn, Vereinigtes Königreich.</p>
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p><b>Induktionsphase</b></p> <p><u>IXE-Arm</u></p> <p>Subkutane Injektion von jeweils 80 mg:</p> <p>Initial: 2 x 80 mg (Woche 0)</p> <p>Woche 2-12: 1 x 80 mg alle 2 Wochen (Wochen 2, 4, 6, 8, 10 und 12) plus Ustekinumab-Placebo in Woche 0 und 4.</p> <p><u>UST-Arm</u></p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Subkutane Injektion</p> <p>45 mg für Patienten ≤ 100,0 kg bzw. 90 mg für Patienten &gt;100,0 kg in Woche 0 und Woche 4 plus Ixekizumab-Placebo in Woche 0 (2 Injektionen), sowie je 1 Injektion in den Wochen 2, 4, 6, 8, 10 und 12.</p> <p><b>Erhaltungsphase</b></p> <p><u>IXE-Arm</u></p> <p>Subkutane Injektion von jeweils 80 mg alle 4 Wochen (Wochen 16, 20, 24, 28, 32, 36, 40, 44 und 48) plus Ustekinumab-Placebo in Woche 16, 28 und 40.</p> <p><u>UST-Arm</u></p> <p>Subkutane Injektion von jeweils 45 mg für Patienten ≤ 100,0 kg bzw. 90 mg für Patienten &gt; 100,0 kg in Woche 16, Woche 28 und Woche 40 plus Ixekizumab-Placebo in Woche 16, 20, 24, 28, 32, 36, 40, 44 und 48.</p>
<b>6</b>	Zielkriterien	
<b>6a</b>	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z.B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p><b>Primärer Endpunkt:</b></p> <p>Anteil der Patienten mit PASI 90 in Woche 12</p> <p><b>Sekundäre Endpunkte:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Veränderung des PASI Total Scores von Baseline</li> <li>• Anteil der Patienten mit PASI 75, PASI 90 und PASI 100</li> <li>• Anteil der Patienten mit static Physician Global Assessment (sPGA) Scores von 0 oder 1 bei mindestens 2 Punkten Verbesserung im Vergleich zu Baseline.</li> <li>• Anteil der Patienten mit sPGA 0 (Remission).</li> <li>• Veränderung des sPGA Score im Vergleich zu Baseline.</li> <li>• Anteil der Patienten mit PASI Scores ≤ 5, ≤ 3 und ≤ 1.</li> <li>• Veränderung der durch Psoriasis betroffenen Körperoberfläche (BSA) im Vergleich zu Baseline.</li> <li>• Veränderungen des Palmoplantar Psoriasis Area Severity Index (PPASI) Gesamtscores.</li> <li>• Veränderung des Psoriasis Scalp Severity Index (PSSI) Gesamtscores.</li> <li>• Veränderung des Nail Psoriasis Severity Index (NAPSI) Gesamtscores.</li> <li>• Anteil der Patienten mit Erreichen der Responder-Schwelle der Juckreiz NRS (Rückgang um 4 Punkte der Juckreiz NRS bei Patienten mit Score ≥ 4 Punkte zu Baseline).</li> <li>• Veränderungen der Juckreiz NRS im Vergleich zu Baseline.</li> <li>• Anteil der Patienten mit Erreichen einer Juckreiz NRS von 0.</li> <li>• Veränderung der Hautschmerzen VAS im Vergleich zu Baseline.</li> <li>• Veränderung im Dermatology Life Quality Index (DLQI) im Vergleich zu Baseline.</li> <li>• Anteil der Patienten mit DLQI von 0 oder 1 sowie DLQI von 0.</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Veränderung der Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) oder deren Subskalen im Vergleich zu Baseline.</li> <li>• Veränderung im SF-36 Score im Vergleich zu Baseline bei den Summenscores körperliche Gesundheit (PCS), seelische Gesundheit (MCS) und allen 8 Domänen.</li> <li>• Veränderung im Vergleich zu Baseline hinsichtlich des Patient's Global Assessment of Disease Severity.</li> <li>• Veränderung des European Quality of Life – 5 Dimensions (EQ-5D) „Bolt On“ Index, den EQ-5D Items und der VAS.</li> <li>• Produktivität anhand des Work Productivity Activity Impairment Questionnaire – Psoriasis (WPAI-PSO)</li> <li>• Wirksamkeit von Ixekizumab im Vergleich zu Ustekinumab bei der Behandlung von Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Psoriasis im Hinblick auf <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zeitdauer bis zum Erreichen von PASI 75</li> <li>• Zeitdauer bis zum Erreichen von PASI 90</li> <li>• Zeitdauer bis zum Erreichen von PASI 100.</li> </ul> </li> <li>• Einfluss der folgenden Baseline-Parameter auf die Behandlungsunterschiede der zu vergleichenden Therapien auf klinische und gesundheitsbezogene Ergebnisse und Messgrößen: <ul style="list-style-type: none"> <li>• demographische Basisdaten (Geschlecht, Alter, Gewicht, ethnische Zugehörigkeit)</li> <li>• geografische Faktoren (Region, Ländereffekte, Zentrumseffekte)</li> <li>• Krankheitscharakteristika einschließlich Krankheitsschwere</li> <li>• Vorbehandlung der Psoriasis-Erkrankung (vorangegangene Behandlung mit systemischer Therapie mit Nicht-Biologika, vorangegangene Biologika-Therapie, unzureichendes Ansprechen auf systemische Therapien mit Nicht-Biologika oder auf Biologika-Therapie).</li> </ul> </li> </ul> <p><b>Sicherheitsvariablen</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Unerwünschte Ereignisse (allgemein, mit tödlichem Ausgang, zum Studienabbruch führend, schwerwiegend, behandlungsassoziiert).</li> <li>• Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse (AESI).</li> <li>• Röntgenthorax, EKG, Tuberkulostest, Vitalparameter, Laborchemie (inklusive sicherheitsbezogene Immunmarker), Blutbild.</li> </ul> <p><u>Explorative Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zeitdauer bis zum Erreichen eines absoluten PASI <math>\leq 5</math>, PASI <math>\leq 3</math> und PASI <math>\leq 1</math>.</li> <li>• Biomarker der Erkrankung, der Arzneimittelaktivität oder prädiktive Biomarker für das Ansprechen auf eine Behandlung mit Ixekizumab in Serum, Plasma, mRNA- und DNA-Proben.</li> <li>• Veränderung im Quick Inventory of Depressive Symptomatology – Self Report (16 Punkte) (QIDS-16) Gesamtscore.</li> </ul> <p>Für eine detaillierte Aufstellung der Erhebungszeitpunkte der patientenrelevanten Endpunkte siehe Abschnitt 4.3.1.3 sowie für alle erhobenen Endpunkte siehe Studienprotokoll unter Attachment 1 (Protocol RHBS Study Schedule; S. 82–98).</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	<p>Es wurden keine Änderungen im Studienprotokoll vorgenommen (Protokoll inkl. Addendum 5 Stand 06. Oktober 2016), siehe auch Item 3b.</p> <p>Gemäß einer Aktualisierung des statistischen Analyseplans (Version 2 vom 27. Mai 2016) wurden die AESI 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> <p>Ebenso wurde die Auswertung des AESI Pneumocystis-Pneumonie für die Studie formal gestrichen, aber im Dossier beibehalten.</p>
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Es wurden PASI 90 Ansprechraten von 70% für Ixekizumab und von 43% für Ustekinumab (90 mg) angenommen.</p> <p>Als statistischer Test wurde ein zweiseitiger Chi-Quadrat-Test mit einem Signifikanzniveau von 5% und einer Power von &gt;95% zum Vergleich von zwei Gruppen angenommen.</p> <p>Somit ergab sich eine Gruppengröße von 150 Patienten pro Gruppe, d.h. es mussten insgesamt 300 Patienten randomisiert werden. Um eine Ausfallquote von 25% beim Screening auszugleichen wurden ca. 400 Patienten gescreent.</p>
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	<p><b>Interimanalysen</b></p> <p>Es wurden zwei geplante Interimanalysen durchgeführt, nachdem alle Patienten 12 Behandlungswochen und 24 Behandlungswochen abgeschlossen hatten.</p> <p><b>Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Entscheidung des Prüfarztes <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Auch falls der Patienten aus jeglichem Grund eine Behandlung mit einem anderen Wirkstoff benötigte, dessen Wirksamkeit für die Studienindikation belegt war.</li> </ul> </li> <li>• Wunsch des Patienten (oder seines Beauftragten)</li> <li>• Lilly oder der entsprechend Beauftragte behielt sich einen vorzeitigen Abbruch der Studie oder einen aus medizinischen Gründen, Sicherheitsgründen, zulassungstechnischen Gründen oder sonstigen Gründen im Einklang mit anwendbaren Gesetzen und Vorschriften sowie den Regelungen der GCP vor.</li> <li>• Unerwünschtes Ereignis</li> </ul> <p>Eine detaillierte Darstellung aller Abbruchgründe findet sich im Studienprotokoll unter Abschnitt 8.3. Discontinuations.</p>
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Zuteilung folgte einer computergenerierten Randomisierungssequenz.
8b	Einzelheiten (z.B. Block-randomisierung,	<p>Randomisierung im Verhältnis 1:1 durch interaktives IWRS.</p> <p>Es folgte eine Stratifizierung nach</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
	Stratifizierung)	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Zentrum</li> <li>○ Körpergewichtskategorie (<math>\leq 100,0</math> kg, <math>&gt; 100,0</math> kg; Ustekinumab wird in Abhängigkeit des Körpergewichts in unterschiedlichen Dosierungen verabreicht)</li> </ul>
9	<p>Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment)</p> <p>Durchführung der Zuteilung (z.B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax/Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war</p>	<p>Das IWRS wurde verwendet, um jedem Patienten die verblindete Prüfmedikation zuzuteilen. Die Zuordnung wurde durch Eingabe einer Kontrollnummer, welche auf der Verpackung aufgedruckt war, durch das unverblindete Personal des Prüfzentrums mittels Eingabe in das IWRS bestätigt und kontrolliert.</p> <p>Zur Aufrechterhaltung der Verblindung erhielten die Patienten Scheininjektionen mit Ixekizumab- bzw. Ustekinumab-Placebo zu den entsprechenden Applikationszeitpunkten. Ustekinumab und Ustekinumab-Placebo wurde für alle Patienten in der Klinik von Studienpersonal hinter Sichtschutz verabreicht.</p>
10	<p>Randomisierung, Durchführung</p> <p>Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?</p>	<p>Die Zuteilung der Patienten auf die Behandlungsgruppen, erfolgte durch ein IWRS.</p> <p>Die Rekrutierung der Patienten erfolgte durch den Prüfarzt.</p>
11	Verblindung	
11a	<p>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?</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>a) Patienten: verblindet.</li> <li>b) Behandler: verblindet, da Injektion durch unverblindetes Zentrenpersonal verabreicht wurde.</li> <li>c) Endpunkterheber: verblindet.</li> </ul> <p>Vorab benannte unverblindete Mitarbeiter des Studienzentrums waren verantwortlich für die Abwicklung und Verabreichung aller Prüfpräparate (Ixekizumab, Ustekinumab und entsprechende Placebos).</p> <p>Die Verblindung der Patienten erfolgte durch die Injektion von Placebo zu allen entsprechenden Administrationszeitpunkten. Bei den Injektionen wurden die Patienten durch Sichtblenden (oder andere entsprechende Maßnahmen) vor Sichtkontakt mit der Studienmedikation geschützt.</p> <p>Die unverblindeten Mitarbeiter des Studienzentrums waren nicht in das Screening, die Aufnahme in die Studie, Behandlungsentscheidungen sowie jegliche Erhebung von Wirksamkeits- oder Sicherheitsendpunkten einbezogen.</p> <p>Um die Verblindung der Studie aufrecht zu erhalten, konnten das Personal des Sponsors die Randomisierungstabelle und die Zuordnung der Behandlung nicht einsehen, bevor die Studie entblindet wurde.</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht zutreffend.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p><b>Primäranalyse</b></p> <p>Anteil der Patienten mit PASI 90 in Woche 12</p> <p>Test auf Nicht-Unterlegenheit und Überlegenheit mittels logistischem Regressionsmodell und Bonferroni-Hommel-Methode für wichtige sekundäre Endpunkte in der ITT Population.</p> <p><b>Sekundäranalysen</b></p> <p>(in Woche 12, Woche 24 und Woche 52)</p> <p>Sekundäranalysen für binäre Endpunkte erfolgten über ein logistisches Regressionsmodell und den exakten Test nach Fisher. Fehlende Werte wurden als NRI imputiert.</p> <p>Sekundäranalysen für kontinuierliche Endpunkte erfolgten mittels ANCOVA mit Termen für Baseline, Gewicht, geografische Region und Behandlung. Fehlende Daten wurden mittels mBOCF imputiert. Zudem wurde ein Wilcoxon-Test durchgeführt.</p> <p>Der Ausgleich für Multiplizität erfolgte über die Bonferroni-Hommel-Methode.</p> <p>Zudem wurden gemischte und generalisierte gemischtes Modelle für wiederholte Messungen (MMRM und GMMRM) eingesetzt.</p>
12b	Weitere Analysen, wie z.B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p>Mögliche Subgruppenanalyse waren für die Studienauswertung im Studienprotokoll prädefiniert (diese Subgruppenanalysen sollten zumindest für PASI 90 in Woche 12 für die ITT Population durchgeführt werden):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Demographie (Geschlecht, Alter, Gewicht, ethnische Zugehörigkeit)</li> <li>○ Geografische Region (Region, Land, Studienzentrum)</li> <li>○ Baseline-Charakteristika (Krankheitsschwere, Krankheitsdauer, Alter zum Krankheitsbeginn)</li> <li>○ Vorbehandlung der Psoriasis (systemische Therapie mit Nicht-Biologika; Biologika; inadäquates Ansprechen auf systemische Therapie mit Nicht-Biologika oder Biologika)</li> </ul> <p>Post-hoc definierte Subgruppen sind in Abschnitt 4.2.5.5 aufgeführt.</p>
<b>Resultate</b>		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe,	<p>a) Insgesamt wurden 302 Patienten in 48 Studienzentren randomisiert, 136 im IXE-Arm und 166 im UST-Arm.</p> <p>b) Mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten 135 Patienten im IXE-Arm und 166 Patienten im UST-Arm. Jeder Patient erhielt die geplante Intervention.</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
	<p>die</p> <p>a) randomisiert wurden,</p> <p>b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben,</p> <p>c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden</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:</p> <p>ITT Population: n =136  Safety Population: n =135  Itch NRS Population: n = 110  Face/Neck Ps Population: n = 62  Genital Ps Population: n = 41  Nail Ps Population: n = 84  Scalp Ps: n = 120  Palmoplantar Ps: n = 37</p> <p>Analysepopulationen UST-Arm:</p> <p>ITT Population: n =166  Safety Population: n =166  Itch NRS Population: n = 136  Face/Neck Ps Population: n = 87  Genital Ps Population: n = 65  Nail Ps Population: n = 105  Scalp Ps: n = 152  Palmoplantar Ps: n = 29</p>
<b>13b</b>	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<p>Abbruchgründe im IXE-Arm (n = 5 bis Woche 24):</p> <p>Wirksamkeitsverlust: n = 0  Patientenwunsch n = 3  Protokollverletzung n = 0  Unerwünschtes Ereignis n = 2  Der Nachbeobachtung verloren gegangen n = 0  Sonstige n = 0</p> <p>Abbruchgründe im UST-Arm (n = 8 bis Woche 24):</p> <p>Wirksamkeitsverlust: n = 1  Patientenwunsch n = 3  Protokollverletzung n = 1  Unerwünschtes Ereignis n = 1  Der Nachbeobachtung verloren gegangen n = 1  Sonstige n = 1</p>
<b>14</b>	Aufnahme/Rekrutierung	
<b>14a</b>	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden/Patienten und der Nachbeobachtung	<p>Datum des ersten Patienteneinschlusses: 21. Oktober 2015.</p> <p>Datum der letzten -Woche 24 Visite des letzten Patienten: 03. August 2016.</p> <p>Datum der letzten Patientenvisite nach Woche 52: noch nicht erreicht.</p> <p>Ende der Nachbeobachtung: noch nicht erreicht.</p>
<b>14b</b>	Informationen,	Die Studie läuft noch.

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
	warum die Studie endete oder beendet wurde	
<b>a: nach CONSORT 2010.</b>		

*Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar*

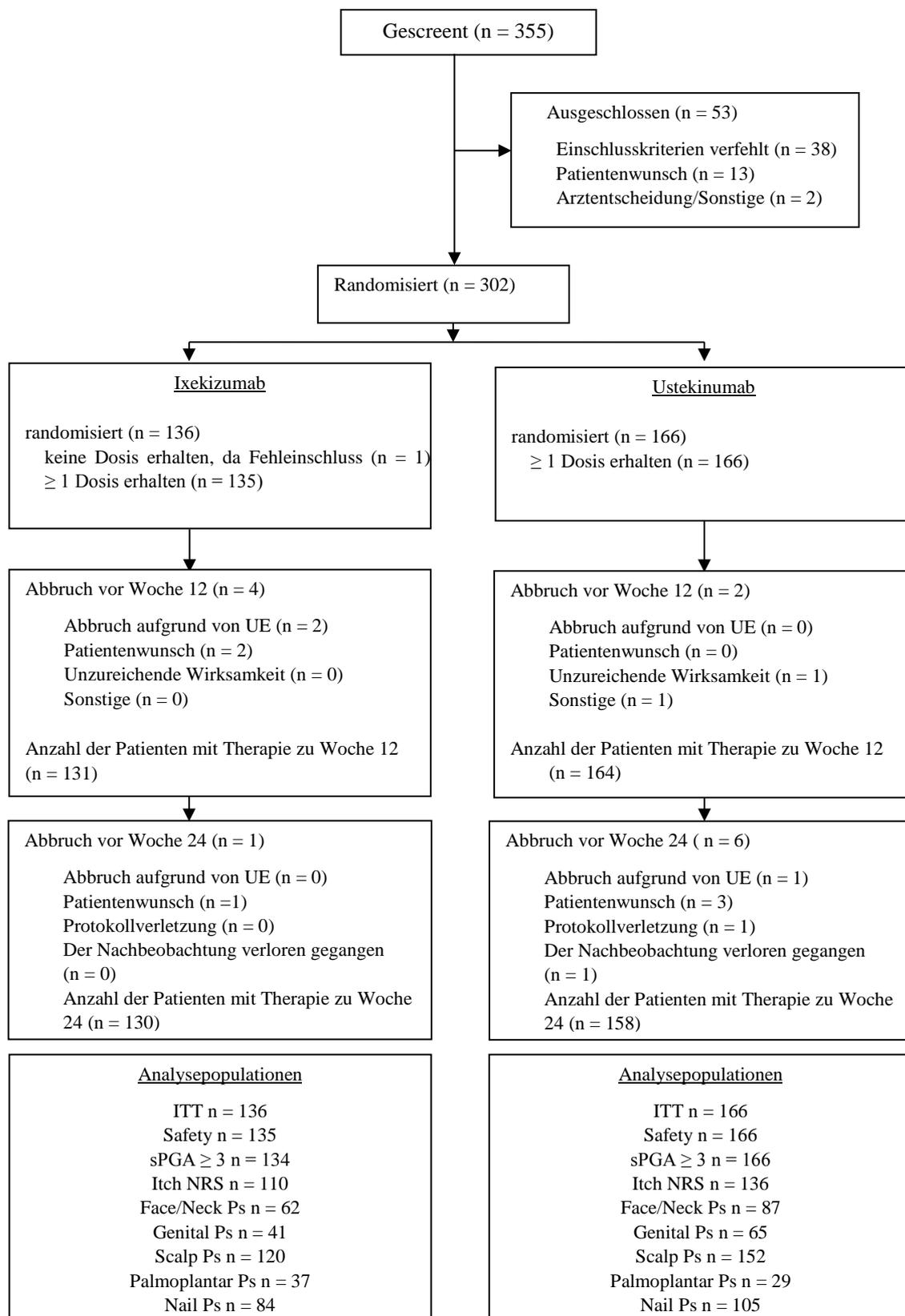


Abbildung 4-5: Patientenflussdiagramm der IXORA-S Studie (Legende siehe folgende Seite)

ITT: Intention to Treat; n: Anzahl der Patienten in der jeweiligen Kategorie oder Gruppe; NRS: Numeric Rating Scale; Ps: Psoriasis; sPGA: Static Physician's Global Assessment. 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 eine Dosis der ihnen zugeteilten Studienmedikation erhielten; sPGA  $\geq 3$ : Patienten in der ITT Population mit einem sPGA  $\geq 3$  zu Baseline; Itch NRS: Patienten in der ITT Population mit einem Juckreiz NRS Score  $\geq 4$  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; Fingernail Ps: Patienten in der ITT Population mit Psoriasis an den Fingernägeln zu Baseline

Das CONSORT lehnt sich an die Darstellung im Studienbericht an und wurde für einen Patient im IXE-Arm in Woche 12 und Woche 24 korrigiert.

**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 4-95 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für IXORA-S Studie

**Studie: IXORA-S****Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Eli Lilly and Company. 1. Protocol I1F-MC-RHBS(a). 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. Stand: 09.02.2016. 2016.	CSP
Eli Lilly and Company. I1F-MC-RHBS: SAP 3.0. 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. Stand: 20.01.2017. 2017.	SAP
Eli Lilly and Company. 1F-MC-RHBS 24-Week Clinical Study Report: 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. Stand: 26.10.2016. 2016	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 stratifizierte Studie mit zwei parallelen Behandlungsarmen geplant und durchgeführt. Die Randomisierung in die Behandlungsarme erfolgte im Verhältnis 1:1, stratifiziert nach Zentrum und Körpergewichtsgruppe (> 100,0 kg bzw. ≤ 100,0 kg).

---

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       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

2.

**für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)** ja       unklar       neinAngaben 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       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

3. **Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient:** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Zur Verblindung der Applikationszeitpunkte wurden Placebo-Injektionen verabreicht. Für Ixekizumab war ein für den Patienten nicht unterscheidbares Placebo verfügbar. Da für Ustekinumab kein identisches Placebo verfügbar war, erfolgten alle Injektionen von Ustekinumab bzw. dessen Placebo durch spezielles unverblindetes Studienpersonal hinter einem Sichtschutz.

---

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Festgelegtes unverblindetes Studienpersonal war an den Studienzentren verantwortlich für den Umgang und das Verteilen der Prüfpräparate (Ixekizumab, Ustekinumab und das jeweilige Placebo). Dieses unverblindete Studienpersonal war auch für die Applikation von Ustekinumab und dessen entsprechendem Placebo verantwortlich, da kein identisch aussehendes Placebo für Ustekinumab erhältlich war. Zur Aufrechterhaltung der Verblindung des Patienten wurden Augenbinden oder andere entsprechende Hilfsmittel

---

---

(Sichtschutz) eingesetzt.

---

**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:

---

Vergleichbare demographische Basisdaten und Krankheitscharakteristika zu Studienbeginn in beiden Behandlungsarmen, geringe Abbruchquoten, Rücklaufquoten der Fragebögen für alle patientenberichteten Endpunkte immer > 80%.

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Methodisch hochwertige, randomisierte, stratifizierte, multizentrische, aktiv-kontrollierte Studie, bei deren Durchführung die definierten Protokoll-Vorgaben eingehalten wurden. Es lagen keine Aspekte vor, die zu einem erhöhten Verzerrungspotenzial führen.

---

**Endpunkt: Gesamtmortalität****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:

- Die IXORA-S Studie war eine Doppelblindstudie mit zusätzlichen Placebogaben zur Verblindung unterschiedlicher Applikationszeitpunkte.
  - Der Umgang mit der Studienmedikation und die Applikation der Studienmedikation erfolgten durch separates, unverblindetes Personal, das nicht in die Rekrutierung, Behandlung, Bewertung und Dokumentation der Wirksamkeit oder Sicherheit involviert war.
  - Die Randomisierungsdaten wurden bis nach dem Ende der Studienteilnahme geheim gehalten.
- 

**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 Feststellung eines Todesfalles ist objektiv möglich.

---

**Endpunkt: Endpunkte ermittelt anhand des Psoriasis Area and Severity Index (PASI)****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:

- Die IXORA-S Studie war eine Doppelblindstudie mit zusätzlichen Placebogaben zur Verblindung unterschiedlicher Applikationszeitpunkte.
  - Der Umgang mit der Studienmedikation und die Applikation der Studienmedikation erfolgten durch separates, unverblindetes Personal, das nicht in die Rekrutierung, Behandlung, Bewertung und Dokumentation der Wirksamkeit oder Sicherheit involviert war.
  - Die Randomisierungsdaten wurden bis nach dem Ende der Studienteilnahme geheim gehalten.
- 

**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 mittels des PASI waren vorab festgelegt und validiert.

---

**Endpunkt: Endpunkt zur 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:

- Die IXORA-S Studie war eine Doppelblindstudie mit zusätzlichen Placebogaben zur Verblindung unterschiedlicher Applikationszeitpunkte.
  - Der Umgang mit der Studienmedikation und die Applikation der Studienmedikation erfolgten durch separates, unverblindetes Personal, das nicht in die Rekrutierung, Behandlung, Bewertung und Dokumentation der Wirksamkeit oder Sicherheit involviert war.
  - Die Randomisierungsdaten wurden bis nach dem Ende der Studienteilnahme geheim gehalten.
- 

**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 BSA waren vorab festgelegt und validiert.

**Endpunkt: Endpunkte zum Juckreiz (Juckreiz NRS)****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Verblindung der Endpunkterheber (Patienten) war zu jeder Zeit gewährleistet. Folgende Maßnahmen wurden durchgeführt:

- Die IXORA-S Studie war eine Doppelblindstudie mit zusätzlichen Placebogaben zur Verblindung unterschiedlicher Applikationszeitpunkte.
  - Zur Verblindung der Applikationszeitpunkte wurden Placebo-Injektionen verabreicht. Für Ixekizumab war ein für den Patienten nicht unterscheidbares Placebo verfügbar. Da für Ustekinumab kein identisches Placebo verfügbar war, erfolgten alle Injektionen von Ustekinumab bzw. dessen Placebo durch spezielles unverblindetes Studienpersonal hinter einem Sichtschutz.
  - Die Randomisierungsdaten wurden bis nach dem Ende der Studienteilnahme geheim gehalten.
- 

**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 (Patient) war verblindet. Das ITT-Prinzip wurde bei der Analyse adäquat umgesetzt. Die Ergebnisberichterstattung ist unabhängig. Die Kriterien für die Datenerhebung waren vorab festgelegt und validiert. Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte liegen nicht vor.

**Endpunkt: Endpunkt zu Hautschmerzen (Hautschmerzen VAS)****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Verblindung der Endpunkterheber (Patienten) war zu jeder Zeit gewährleistet. Folgende Maßnahmen wurden durchgeführt:

- Die IXORA-S Studie war eine Doppelblindstudie mit zusätzlichen Placebogaben zur Verblindung unterschiedlicher Applikationszeitpunkte.
  - Zur Verblindung der Applikationszeitpunkte wurden Placebo-Injektionen verabreicht. Für Ixekizumab war ein für den Patienten nicht unterscheidbares Placebo verfügbar. Da für Ustekinumab kein identisches Placebo verfügbar war, erfolgten alle Injektionen von Ustekinumab bzw. dessen Placebo durch spezielles unverblindetes Studienpersonal hinter einem Sichtschutz.
  - Die Randomisierungsdaten wurden bis nach dem Ende der Studienteilnahme geheim gehalten.
- 

**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 (Patient) war verblindet. Das ITT-Prinzip wurde bei der Analyse adäquat umgesetzt. Die Ergebnisberichterstattung ist unabhängig. Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte liegen nicht vor.

**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:

- Die IXORA-S Studie war eine Doppelblindstudie mit zusätzlichen Placebogaben zur Verblindung unterschiedlicher Applikationszeitpunkte.
  - Der Umgang mit der Studienmedikation und die Applikation der Studienmedikation erfolgten durch separates, unverblindetes Personal, das nicht in die Rekrutierung, Behandlung, Bewertung und Dokumentation der Wirksamkeit oder Sicherheit involviert war.
  - Die Randomisierungsdaten wurden bis nach dem Ende der Studienteilnahme geheim gehalten.
- 

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Gesichts- und Hals-Beteiligung wurde bei allen Patienten evaluiert, bei denen zu Baseline eine Gesichts- und/oder Halsbeteiligung festgestellt wurde.

---

**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 waren vorab 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:

- Die IXORA-S Studie war eine Doppelblindstudie mit zusätzlichen Placebogaben zur Verblindung unterschiedlicher Applikationszeitpunkte.
  - Der Umgang mit der Studienmedikation und die Applikation der Studienmedikation erfolgten durch separates, unverblindetes Personal, das nicht in die Rekrutierung, Behandlung, Bewertung und Dokumentation der Wirksamkeit oder Sicherheit involviert war.
  - Die Randomisierungsdaten wurden bis nach dem Ende der Studienteilnahme geheim gehalten.
- 

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Genitalbeteiligung wurde bei allen Patienten evaluiert, bei denen zu Baseline eine Genitalbeteiligung festgestellt wurde.

---

**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 waren vorab festgelegt.

---

**Endpunkt: Endpunkte zur psoriatischen Nagelbeteiligung (NAPSI)****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:

- Die IXORA-S Studie war eine Doppelblindstudie mit zusätzlichen Placebogaben zur Verblindung unterschiedlicher Applikationszeitpunkte.
  - Der Umgang mit der Studienmedikation und die Applikation der Studienmedikation erfolgten durch separates, unverblindetes Personal, das nicht in die Rekrutierung, Behandlung, Bewertung und Dokumentation der Wirksamkeit oder Sicherheit involviert war.
  - Die Randomisierungsdaten wurden bis nach dem Ende der Studienteilnahme geheim gehalten.
- 

**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 waren vorab festgelegt und validiert.

**Endpunkt: Endpunkt zum Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Verblindung der Endpunkterheber (Patienten) war zu jeder Zeit gewährleistet. Folgende Maßnahmen wurden durchgeführt:

- Die IXORA-S Studie war eine Doppelblindstudie mit zusätzlichen Placebogaben zur Verblindung unterschiedlicher Applikationszeitpunkte.
  - Zur Verblindung der Applikationszeitpunkte wurden Placebo-Injektionen verabreicht. Für Ixekizumab war ein für den Patienten nicht unterscheidbares Placebo verfügbar. Da für Ustekinumab kein identisches Placebo verfügbar war, erfolgten alle Injektionen von Ustekinumab bzw. dessen Placebo durch spezielles unverblindetes Studienpersonal hinter einem Sichtschutz.
  - Die Randomisierungsdaten wurden bis nach dem Ende der Studienteilnahme geheim gehalten.
- 

**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 (Patient) war verblindet. Das ITT-Prinzip wurde bei der Analyse adäquat umgesetzt. Die Ergebnisberichterstattung ist unabhängig. Die Kriterien für die Datenerhebung waren vorab festgelegt und validiert. Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte liegen nicht vor.

**Endpunkt: Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (SF-36)****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Verblindung der Endpunkterheber (Patienten) war zu jeder Zeit gewährleistet. Folgende Maßnahmen wurden durchgeführt:

- Die IXORA-S Studie war eine Doppelblindstudie mit zusätzlichen Placebogaben zur Verblindung unterschiedlicher Applikationszeitpunkte.
  - Zur Verblindung der Applikationszeitpunkte wurden Placebo-Injektionen verabreicht. Für Ixekizumab war ein für den Patienten nicht unterscheidbares Placebo verfügbar. Da für Ustekinumab kein identisches Placebo verfügbar war, erfolgten alle Injektionen von Ustekinumab bzw. dessen Placebo durch spezielles unverblindetes Studienpersonal hinter einem Sichtschutz.
  - Die Randomisierungsdaten wurden bis nach dem Ende der Studienteilnahme geheim gehalten.
- 

**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 (Patient) war verblindet. Das ITT-Prinzip wurde bei der Analyse adäquat umgesetzt. Die Ergebnisberichterstattung ist unabhängig. Die Kriterien für die Datenerhebung waren vorab festgelegt und validiert. Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte liegen nicht vor.

**Endpunkt: Endpunkte zur krankheitsspezifischen gesundheitsbezogenen Lebensqualität (DLQI)****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Verblindung der Endpunkterheber (Patienten) war zu jeder Zeit gewährleistet. Folgende Maßnahmen wurden durchgeführt:

- Die IXORA-S Studie war eine Doppelblindstudie mit zusätzlichen Placebogaben zur Verblindung unterschiedlicher Applikationszeitpunkte.
  - Zur Verblindung der Applikationszeitpunkte wurden Placebo-Injektionen verabreicht. Für Ixekizumab war ein für den Patienten nicht unterscheidbares Placebo verfügbar. Da für Ustekinumab kein identisches Placebo verfügbar war, erfolgten alle Injektionen von Ustekinumab bzw. dessen Placebo durch spezielles unverblindetes Studienpersonal hinter einem Sichtschutz.
  - Die Randomisierungsdaten wurden bis nach dem Ende der Studienteilnahme geheim gehalten.
- 

**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 (Patient) war verblindet. Das ITT-Prinzip wurde bei der Analyse adäquat umgesetzt. Die Ergebnisberichterstattung ist unabhängig. Die Kriterien für die Datenerhebung waren vorab festgelegt und validiert. Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte liegen nicht vor.

**Endpunkt: Endpunkte zu unerwünschte Ereignissen****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:

- Die IXORA-S Studie war eine Doppelblindstudie mit zusätzlichen Placebogaben zur Verblindung unterschiedlicher Applikationszeitpunkte.
  - Der Umgang mit der Studienmedikation und die Applikation der Studienmedikation erfolgten durch separates, unverblindetes Personal, das nicht in die Rekrutierung, Behandlung, Bewertung und Dokumentation der Wirksamkeit oder Sicherheit involviert war.
  - Die Randomisierungsdaten wurden bis nach dem Ende der Studienteilnahme geheim gehalten.
- 

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Gesichts- und Hals-Beteiligung wurde bei allen Patienten evaluiert, bei denen zu Baseline eine Gesichts- und/oder Halsbeteiligung festgestellt wurde.

---

**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 waren vorab festgelegt.

---

**Endpunkt: Endpunkte zu AESI****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:

- Die IXORA-S Studie war eine Doppelblindstudie mit zusätzlichen Placebogaben zur Verblindung unterschiedlicher Applikationszeitpunkte.
  - Der Umgang mit der Studienmedikation und die Applikation der Studienmedikation erfolgten durch separates, unverblindetes Personal, das nicht in die Rekrutierung, Behandlung, Bewertung und Dokumentation der Wirksamkeit oder Sicherheit involviert war.
  - Die Randomisierungsdaten wurden bis nach dem Ende der Studienteilnahme geheim gehalten.
- 

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Gesichts- und Hals-Beteiligung wurde bei allen Patienten evaluiert, bei denen zu Baseline eine Gesichts- und/oder Halsbeteiligung festgestellt wurde.

---

**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 Datenerhebung waren vorab festgelegt.