Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Ixekizumab (Taltz®)

Lilly Deutschland GmbH

Modul 4 A

Erwachsene Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die unzureichend auf eine oder mehrere krankheitsmodifizierende Antirheumatika (DMARD) angesprochen oder diese nicht vertragen haben

Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 16.02.2018

Inhaltsverzeichnis

Seite

Tabellenverzeichnis **4**
Abbildungsverzeichnis **14**
Abkürzungsverzeichnis **15**
4 Modul 4 – allgemeine Informationen **19**
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 20
4.2 Methodik 38
4.2.1 Fragestellung 38
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung 40
4.2.3 Informationsbeschaffung 43
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers 43
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche 44
4.2.3.3 Suche in Studienregistern 45
4.2.3.4 Selektion relevanter Studien 46
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise 47
4.2.5 Informationssynthese und -analyse 49
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien 49
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien 49
4.2.5.3 Meta-Analysen 75
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen 76
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren 76
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche 80
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen 82
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel 82
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 82
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers 82
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche 85
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern 86
4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 87
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 88
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen 88
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene 104
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien 105
4.3.1.3.1 Endpunkte aus der RCT RHAP 107
4.3.1.3.1.1 Mortalität 109
4.3.1.3.1.2 Morbidität 111
4.3.1.3.1.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität 152
4.3.1.3.1.4 Sicherheit 159
4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT 164

4.3.1.3.2.1 Übersicht über alle durchgeführten Interaktionstests 165
4.3.1.3.2.2 Detaillierte Subgruppenanalysen für Belege für potenzielle Interaktionen (p ≤ 0,05) 170
4.3.1.3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien 175
4.3.2 Weitere Unterlagen 184
4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien 184
4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche 184
4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche 184
4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen 185
4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT 185
4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT 187
4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien 188
4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien 188
4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien 188
4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien 189
4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien 189
4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien 190
4.3.2.3 Weitere Untersuchungen 191
4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen 191
4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen 191
4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen 191
4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen 191
4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen 192
4.3.2.4 Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen 192
4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens 193
4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise 193
4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß 193
4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht 205
4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte 206
4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche 206
4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen 206
4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen 206
4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten 207
4.6 Liste der eingeschlossenen Studien 208
4.7 Referenzliste 208
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche 220
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern 224
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche) 226

Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern) ... 227
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT ... 241
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten ... 254
Anhang 4-G : Post-hoc Analysen zur RHAP Studie ... 283
4.8 Subpopulationen ... 283
4.9 ITT In-Label Population ... 295
4.10 Safety In-Label Population ... 322

Tabellenverzeichnis

Seite

Tabelle 4-1: Zusammenfassung: Ein- und Ausschlusskriterien: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 21
Tabelle 4-2: Ein- und Ausschlusskriterien: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 42
Tabelle 4-3: Übersicht der zusammengesetzten Endpunkte 54
Tabelle 4-4: Übersicht über die zur Nutzenableitung herangezogenen Endpunkte, die in spezifischen Subpopulationen erhoben und analysiert wurden 73
Tabelle 4-5: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 83
Tabelle 4-6: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 85
Tabelle 4-7: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 87
Tabelle 4-8: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 88
Tabelle 4-9: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 89
Tabelle 4-10: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 91
Tabelle 4-11: Herleitung der ITT In-Label Population der RHAP Studie 96
Tabelle 4-12: Verteilung der Patienten nach csDMARD-Erfahrung und nach Psoriasis Schweregrad in der ITT Population (IXE Q44 Arm und ADA-Arm) 98
Tabelle 4-13: Beschreibung endpunktspezifischer Subpopulationen der RHAP Studie 99
Tabelle 4-14: Charakterisierung der Studienpopulationen (ITT In-Label Population) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 100
Tabelle 4-15: Patientencharakteristika der Kerndokumentation Rheuma 103
Tabelle 4-16: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 104
Tabelle 4-17: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 105
Tabelle 4-18: Operationalisierung von Gesamtmortalität 109
Tabelle 4-19: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesamtmortalität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 109
Tabelle 4-20: Ergebnisse für Gesamtmortalität in RCT RHAP mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety In-Label Population) 110
Tabelle 4-21: Operationalisierung von Verbesserung der Gelenksymptomatik – ACR 70 ... 111
Tabelle 4-22: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Verbesserung der Gelenksymptomatik – ACR 70 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 112

Tabelle 4-23: Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit Verbesserung der Gelenksymptomatik - ACR 70 in RCT RHAP mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT In-Label Population) ... 112

Tabelle 4-24: Operationalisierung von Krankheitsaktivität Gelenke - DAS28-CRP ... 113

Tabelle 4-25: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Krankheitsaktivität Gelenke - DAS28-CRP in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 114

Tabelle 4-26: Ergebnisse für die Veränderung der Krankheitsaktivität Gelenke (DAS28-CRP) ggü. Baseline in RCT RHAP mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT In-Label Population) - MMRM-Analyse ... 115

Tabelle 4-27: Operationalisierung von Minimale Krankheitsaktivität PsA – Minimum Disease Activity ($MDA_{sPGA/PASI}$) ... 116

Tabelle 4-28: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Minimale Krankheitsaktivität PsA – Minimum Disease Activity ($MDA_{sPGA/PASI}$) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 117

Tabelle 4-29: Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit Erreichen einer minimalen Krankheitsaktivität ($MDA_{sPGA/PASI}$) in RCT RHAP mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT In-Label Population) ... 118

Tabelle 4-30: Operationalisierung von Tender Joint Count (TJC) bzw. Swollen Joint Count (SJC) ... 119

Tabelle 4-31: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkte ermittelt anhand des Tender Joint Count (TJC) bzw. Swollen Joint Count (SJC) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 119

Tabelle 4-32: Ergebnisse für die Veränderung der Anzahl der druckschmerzhaften bzw. geschwollenen Gelenke ggü. Baseline in RCT RHAP mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT In-Label Population) – MMRM-Analyse ... 121

Tabelle 4-33: Operationalisierung von Leeds Enthesitis Index (LEI) ... 122

Tabelle 4-34: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkte ermittelt anhand des Leeds Enthesitis Index (LEI) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 123

Tabelle 4-35: Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit Ausheilung einer Enthesitis (LEI) in RCT RHAP mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Enthesitis In-Label Population) ... 124

Tabelle 4-36: Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit Ausheilung einer Enthesitis (LEI) in RCT RHAP mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT In-Label Population) ... 125

Tabelle 4-37: Operationalisierung von Leeds Dactylitis Index-Basic (LDI-B) ... 125

Tabelle 4-38: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkte ermittelt anhand des Leeds Dactylitis Index-Basic (LDI-B) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 126

Tabelle 4-39: Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit Ausheilung einer Daktylitis (LDI-B) in RCT RHAP mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Daktylitis In-Label Population) ... 127

Tabelle 4-40: Operationalisierung von Patient Assessment of Pain (PAP VAS) ... 128

Tabelle 4-41: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkte ermittelt anhand der Patient Assessment of Pain (PAP VAS) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 128

Tabelle 4-42: Ergebnisse für die Rücklaufquote des PAP VAS Fragebogens in RCT RHAP mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT In-Label Population)..... 129

Tabelle 4-43: Ergebnisse für die Veränderung der Gelenkschmerzen (PAP VAS) ggü. Baseline in RCT RHAP mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT In-Label Population) – MMRM-Analyse 130

Tabelle 4-44: Operationalisierung von Fatique Severity Numeric Rating Scale (NRS)..... 131

Tabelle 4-45: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkte ermittelt anhand der Fatique Severity Numeric Rating Scale (NRS) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 131

Tabelle 4-46: Ergebnisse für die Rücklaufquote des Fatigue NRS Fragebogens in RCT RHAP mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT In-Label Population)..... 132

Tabelle 4-47: Ergebnisse für die Veränderung der Fatigue (Fatigue NRS) ggü. Baseline in RCT RHAP mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT In-Label Population) – MMRM-Analyse 133

Tabelle 4-48: Operationalisierung von Health Assessment Questionnaire-Disability Index (HAQ-DI) 134

Tabelle 4-49: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkte zur Health Assessment Questionnaire-Disability Index (HAQ-DI) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 134

Tabelle 4-50: Ergebnisse für die Rücklaufquote des HAQ-DI Fragebogens in RCT RHAP mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT In-Label Population) 135

Tabelle 4-51: Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit Verbesserung des körperlichen Funktionsstatus (HAQ-DI) in RCT RHAP mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT In-Label Population)..... 136

Tabelle 4-52: Operationalisierung von Patient’s Global Assessment of Disease Activity (PatGA VAS) 136

Tabelle 4-53: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkte ermittelt anhand des Patient’s Global Assessment of Disease Activity (PatGA VAS) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 137

Tabelle 4-54: Ergebnisse für die Rücklaufquote des PatGA VAS Fragebogens in RCT RHAP mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT In-Label Population)..... 138

Tabelle 4-55: Ergebnisse für die Veränderung der Krankheitsaktivität gemäß Patient (PatGA VAS) ggü. Baseline in RCT RHAP mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT In-Label Population) – MMRM-Analyse 139

Tabelle 4-56: Operationalisierung von Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI) 140

Tabelle 4-57: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkte ermittelt anhand des Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 140

Tabelle 4-58: Ergebnisse für die Rücklaufquote des BASDAI Fragebogens in RCT RHAP mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT In-Label Population) 141

Tabelle 4-59: Ergebnisse für die Veränderung der Krankheitsaktivität Spondylitis Ankylosans (BASDAI) ggü. Baseline in RCT RHAP mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT In-Label Population) – MMRM-Analyse 142

Tabelle 4-60: Operationalisierung von Psoriasis Area and Severity Index (PASI) 143

Tabelle 4-61: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkte ermittelt anhand des Psoriasis Area and Severity Index (PASI) und betroffene Körperoberfläche (BSA) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 144

Tabelle 4-62: Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit PASI-Ansprechen in RCT RHAP mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ps In-Label Population) 145

Tabelle 4-63: Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit PASI-Ansprechen in RCT RHAP mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT In-Label Population) 146

Tabelle 4-64: Operationalisierung von Nail Psoriasis Severity Index (NAPSI) 147

Tabelle 4-65: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkte ermittelt anhand des Nail Psoriasis Severity Index (NAPSI) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 147

Tabelle 4-66: Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit Ausheilung des psoriatischen Fingernagelbefalls in RCT RHAP mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Nail Ps In-Label Population) 148

Tabelle 4-67: Operationalisierung von EQ-5D 149

Tabelle 4-68: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkte ermittelt anhand des EQ-5D in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 149

Tabelle 4-69: Ergebnisse für die Rücklaufquote des EQ-5D VAS Fragebogens in RCT RHAP mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT In-Label Population) 150

Tabelle 4-70: Ergebnisse für die Veränderung des Gesundheitszustands (EQ-5D VAS) ggü. Baseline in RCT RHAP mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT In-Label Population) MMRM-Analyse 151

Tabelle 4-71: Operationalisierung von SF-36 152

Tabelle 4-72: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkte ermittelt anhand des SF-36 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 152

Tabelle 4-73: Ergebnisse für die Rücklaufquote des SF-36 Fragebogens in RCT RHAP mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT In-Label Population) 153

Tabelle 4-74: Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit einer Verbesserung der generischen gesundheitsbezogenen Lebensqualität (SF-36 PCS bzw. MCS) in RCT RHAP mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT In-Label Population) 154

Tabelle 4-75: Operationalisierung von Dermatology Life Quality Index (DLQI) 155

Tabelle 4-76: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkte ermittelt anhand des Dermatology Life Quality Index (DLQI) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 155

Tabelle 4-77: Ergebnisse für die Rücklaufquote des DLQI Fragebogens in RCT RHAP mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT In-Label Population) 156

Tabelle 4-78: Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit kaum oder nicht beeinträchtigter krankheitsspezifischer Lebensqualität (DLQI) zu Baseline und in Woche 24 in RCT RHAP mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ps In-Label Population) 157

Tabelle 4-79: Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit kaum oder nicht beeinträchtigter krankheitsspezifischer Lebensqualität (DLQI) zu Baseline und in Woche 24 in RCT RHAP mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT In-Label Population) 158

Tabelle 4-80: Operationalisierung von jegliche unerwünschte Ereignisse und unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse nach SOC 159

Tabelle 4-81: Bewertung des Verzerrungspotenzials für jegliche unerwünschte Ereignisse und Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse nach SOC in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 160

Tabelle 4-82: Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit jeglichen unerwünschten Ereignissen in RCT RHAP mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety In-Label Population) 161

Tabelle 4-83: Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit UE von besonderem Interesse nach SOC (Häufigkeit ≥ 10% Patienten in jeglichem Behandlungsarm) in RCT RHAP mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety In-Label Population) 162

Tabelle 4-84: Zusammenfassung der Interaktionsterme der Subgruppenanalysen in RCT RHAP (Teil 1) (ITT In-Label Population) 165

Tabelle 4-85: Zusammenfassung der Interaktionsterme der Subgruppenanalysen in RCT RHAP (Teil 2) (ITT In-Label Population) 167

Tabelle 4-86: Subgruppenergebnisse für den Anteil der Patienten mit Erreichen einer minimalen Krankheitsaktivität (MDA_{PASI}) in RCT RHAP mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT In-Label Population) 170

Tabelle 4-87: Subgruppenergebnisse für den Anteil der Patienten mit Erreichen einer minimalen Krankheitsaktivität (MDA_{sPGA}) in RCT RHAP mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT In-Label Population) 171

Tabelle 4-88: Subgruppenergebnisse für die Veränderung der Anzahl der druckschmerzhaften Gelenke (TJC[68]) ggü. Baseline in RCT RHAP mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT In-Label Population) 172

Tabelle 4-89: Subgruppenergebnisse für den Anteil der Patienten mit einer Verbesserung der generischen gesundheitsbezogenen Lebensqualität (SF-36 MCS) in RCT RHAP mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT In-Label Population) 173

Tabelle 4-90: Subgruppenergebnisse für den Anteil der Patienten mit allgemeinen Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort in RCT RHAP mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety In-Label Population) 174

Tabelle 4-91: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche 185

Tabelle 4-92: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden 185

Tabelle 4-93: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> 186

Tabelle 4-94: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche 186

Tabelle 4-95: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche 187

Tabelle 4-96: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien 189
Tabelle 4-97: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> 189
Tabelle 4-98: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien 190
Tabelle 4-99: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen 192
Tabelle 4-100: Ableitung und Ausmaß des Zusatznutzens (RHAP, Teilanwendungsgebiet A1) 196
Tabelle 4-101: Demografische und krankheitsbezogene Charakteristika der Patienten mit assoziierter mittelschwerer bis schwerer Psoriasis im Teilanwendungsgebiet A1 (IXE Q2W-Arm vs. ADA-Arm; RHAP Studie) 202
Tabelle 4-102: Ausheilung der Enthesitis, PASI-Ansprechen und allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort zu Woche 12 bei Patienten mit assoziierter mittelschwerer bis schwerer Psoriasis im Teilanwendungsgebiet A1 (IXE Q2W-Arm vs. ADA-Arm; RHAP Studie) 204
Tabelle 4-103: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens 206
Tabelle 4-104 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie RHAP 241
Tabelle 4-105 (Anhang): Erhebungszeitpunkte in der doppelblinden Behandlungsperiode (Woche [0]1 bis Woche 24) 250
Tabelle 4-106 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie RHAP 255
Tabelle 4-107 (Anhang): LEI Total Score zu Baseline und Woche 24 (Enthesitis In-Label Population, LOCF) 283
Tabelle 4-108 (Anhang): LDI-B Total Score zu Baseline und Woche 24 (Daktylitis In-Label Population, LOCF) 284
Tabelle 4-109 (Anhang): PASI Score zu Baseline und Woche 24 (Ps In-Label Population, LOCF) 284
Tabelle 4-110 (Anhang): BSA zu Baseline und Woche 24 (Ps In-Label Population, LOCF) 285
Tabelle 4-111 (Anhang): NAPSI zu Baseline und Woche 24 (Nail Ps In-Label Population, LOCF) 285
Tabelle 4-112 (Anhang): DLQI Symptome und Wohlbefinden zu Baseline und Woche 24 (Ps In-Label Population, LOCF) 286
Tabelle 4-113 (Anhang): DLQI Tägliche Aktivitäten zu Baseline und Woche 24 (Ps In-Label Population, LOCF) 286
Tabelle 4-114 (Anhang): DLQI Freizeit zu Baseline und Woche 24 (Ps In-Label Population, LOCF) 287
Tabelle 4-115 (Anhang): DLQI Arbeit und Schule zu Baseline und Woche 24 (Ps In-Label Population, LOCF) 287

Tabelle 4-116 (Anhang): DLQI Persönliche Beziehungen zu Baseline und Woche 24 (Ps In-Label Population, LOCF) 288
Tabelle 4-117 (Anhang): DLQI Behandlung zu Baseline und Woche 24 (Ps In-Label Population, LOCF) 288
Tabelle 4-118 (Anhang): DLQI Total Score zu Baseline und Woche 24 (Ps In-Label Population, LOCF) 289
Tabelle 4-119 (Anhang): Veränderung des LEI Total Score ggü. Baseline (Enthesitis In-Label Population, MMRM) 289
Tabelle 4-120 (Anhang): Veränderung des LDI-B Total Score ggü. Baseline (Daktylitis In-Label Population, MMRM) 290
Tabelle 4-121 (Anhang): Veränderung des PASI Score ggü. Baseline (Ps In-Label Population, MMRM) 290
Tabelle 4-122 (Anhang): Veränderung der BSA ggü. Baseline (Ps In-Label Population, MMRM) 291
Tabelle 4-123 (Anhang): Veränderung des NAPSI Score ggü. Baseline (Nail Ps In-Label Population, MMRM) 291
Tabelle 4-124 (Anhang): Veränderung des DLQI Symptome und Befinden ggü. Baseline (Ps In-Label Population, MMRM) 292
Tabelle 4-125 (Anhang): Veränderung des DLQI Tägliche Aktivitäten ggü. Baseline (Ps In-Label Population, MMRM) 292
Tabelle 4-126 (Anhang): Veränderung des DLQI Freizeit ggü. Baseline (Ps In-Label Population, MMRM) 293
Tabelle 4-127 (Anhang): Veränderung des DLQI Arbeit und Schule ggü. Baseline (Ps In-Label Population, MMRM) 293
Tabelle 4-128 (Anhang): Veränderung des DLQI Persönliche Beziehungen ggü. Baseline (Ps In-Label Population, MMRM) 293
Tabelle 4-129 (Anhang): Veränderung des DLQI Behandlung ggü. Baseline (Ps In-Label Population, MMRM) 294
Tabelle 4-130 (Anhang): Veränderung im DLQI Total Score ggü. Baseline (Ps In-Label Population, MMRM) 294
Tabelle 4-131 (Anhang): DAS28-CRP Score zu Baseline und Woche 24 (ITT In-Label Population, LOCF) 295
Tabelle 4-132 (Anhang): Anzahl der druckschmerzhaften Gelenke (TJC) zu Baseline und Woche 24 (ITT In-Label Population, LOCF) 295
Tabelle 4-133 (Anhang): Anzahl der geschwollenen Gelenke (SJC) zu Baseline und Woche 24 (ITT In-Label Population, LOCF) 296
Tabelle 4-134 (Anhang): LEI Total Score zu Baseline und Woche 24 (ITT In-Label Population, LOCF) 296
Tabelle 4-135 (Anhang): LDI-B Total Score zu Baseline und Woche 24 (ITT In-Label Population, LOCF) 297

Tabelle 4-136 (Anhang): PAP VAS Score zu Baseline und Woche 24 (ITT In-Label Population, LOCF) ... 297
Tabelle 4-137 (Anhang): Fatigue Severity NRS Score zu Baseline und Woche 24 (ITT In-Label Population, LOCF) ... 298
Tabelle 4-138 (Anhang): HAQ-DI Score zu Baseline und Woche 24 (ITT In-Label Population, LOCF) ... 298
Tabelle 4-139 (Anhang): PatGA VAS Score zu Baseline und Woche 24 (ITT In-Label Population, LOCF) ... 299
Tabelle 4-140 (Anhang): PhVAS Score zu Baseline und Woche 24 (ITT In-Label Population, LOCF) ... 299
Tabelle 4-141 (Anhang): CRP (mg/L) zu Baseline und Woche 24 (ITT In-Label Population, LOCF) ... 300
Tabelle 4-142 (Anhang): BASDAI zu Baseline und Woche 24 (ITT In-Label Population, LOCF) ... 300
Tabelle 4-143 (Anhang): PASI Score zu Baseline und Woche 24 (ITT In-Label Population, LOCF) ... 301
Tabelle 4-144 (Anhang): BSA zu Baseline und Woche 24 (ITT In-Label Population, LOCF) ... 301
Tabelle 4-145 (Anhang): NAPSI zu Baseline und Woche 24 (ITT In-Label Population, LOCF) ... 302
Tabelle 4-146 (Anhang): EQ-5D VAS zu Baseline und Woche 24 (ITT In-Label Population, LOCF) ... 302
Tabelle 4-147 (Anhang): SF-36 Allgemeine Gesundheitswahrnehmung zu Baseline und Woche 24 (ITT In-Label Population, LOCF) ... 303
Tabelle 4-148 (Anhang): SF-36 Emotionale Rollenfunktion zu Baseline und Woche 24 (ITT In-Label Population, LOCF) ... 303
Tabelle 4-149 (Anhang): SF-36 Körperliche Funktionsfähigkeit zu Baseline und Woche 24 (ITT In-Label Population, LOCF) ... 304
Tabelle 4-150 (Anhang): SF-36 Körperliche Rollenfunktion zu Baseline und Woche 24 (ITT In-Label Population, LOCF) ... 304
Tabelle 4-151 (Anhang): SF-36 Körperliche Schmerzen zu Baseline und Woche 24 (ITT In-Label Population, LOCF) ... 305
Tabelle 4-152 (Anhang): SF-36 Psychisches Wohlbefinden zu Baseline und Woche 24 (ITT In-Label Population, LOCF) ... 305
Tabelle 4-153 (Anhang): SF-36 Soziale Funktionsfähigkeit zu Baseline und Woche 24 (ITT In-Label Population, LOCF) ... 306
Tabelle 4-154 (Anhang): SF-36 Vitalität zu Baseline und Woche 24 (ITT In-Label Population, LOCF) ... 306
Tabelle 4-155 (Anhang): SF-36 PCS zu Baseline und Woche 24 (ITT In-Label Population, LOCF) ... 307

Tabelle 4-156 (Anhang): SF-36 MCS zu Baseline und Woche 24 (ITT In-Label Population, LOCF) ... 307
Tabelle 4-157 (Anhang): DLQI Symptome und Wohlbefinden zu Baseline und Woche 24 (ITT In-Label Population, LOCF) ... 308
Tabelle 4-158 (Anhang): DLQI Tägliche Aktivitäten zu Baseline und Woche 24 (ITT In-Label Population, LOCF) ... 308
Tabelle 4-159 (Anhang): DLQI Freizeit zu Baseline und Woche 24 (ITT In-Label Population, LOCF) ... 309
Tabelle 4-160 (Anhang): DLQI Arbeit und Schule zu Baseline und Woche 24 (ITT In-Label Population, LOCF) ... 309
Tabelle 4-161 (Anhang): DLQI Persönliche Beziehungen zu Baseline und Woche 24 (ITT In-Label Population, LOCF) ... 310
Tabelle 4-162 (Anhang): DLQI Behandlung zu Baseline und Woche 24 (ITT In-Label Population, LOCF) ... 310
Tabelle 4-163 (Anhang): DLQI Total Score zu Baseline und Woche 24 (ITT In-Label Population, LOCF) ... 311
Tabelle 4-164 (Anhang): Veränderung des LEI Total Scores ggü. Baseline (ITT In-Label Population, MMRM) ... 311
Tabelle 4-165 (Anhang): Veränderung des HAQ-DI Scores ggü. Baseline (ITT In-Label Population, MMRM) ... 312
Tabelle 4-166 (Anhang): Veränderung des PhGA VAS Scores ggü. Baseline (ITT In-Label Population, MMRM) ... 312
Tabelle 4-167 (Anhang): Veränderung in CRP ggü. Baseline (ITT In-Label Population, MMRM) ... 313
Tabelle 4-168 (Anhang): Veränderung des PASI Scores ggü. Baseline (ITT In-Label Population, MMRM) ... 313
Tabelle 4-169 (Anhang): Veränderung der BSA ggü. Baseline (ITT In-Label Population, MMRM) ... 314
Tabelle 4-170 (Anhang): Veränderung des SF-36 Allgemeine Gesundheitswahrnehmnung ggü. Baseline (ITT In-Label Population, MMRM) ... 314
Tabelle 4-171 (Anhang): Veränderung des SF-36 Emotionale Rollenfunktion ggü. Baseline (ITT In-Label Population, MMRM) ... 315
Tabelle 4-172 (Anhang): Veränderung des SF-36 Körperliche Funktionsfähigkeit ggü. Baseline (ITT In-Label Population, MMRM) ... 315
Tabelle 4-173 (Anhang): Veränderung des SF-36 Körperliche Rollenfunktion ggü. Baseline (ITT In-Label Population, MMRM) ... 316
Tabelle 4-174 (Anhang): Veränderung des SF-36 Körperliche Schmerzen ggü. Baseline (ITT In-Label Population, MMRM) ... 316
Tabelle 4-175 (Anhang): Veränderung des SF-36 Psychisches Wohlbefinden ggü. Baseline (ITT In-Label Population, MMRM) ... 317

Tabelle 4-176 (Anhang): Veränderung des SF-36 Soziale Funktionsfähigkeit ggü. Baseline (ITT In-Label Population, MMRM) ... 317
Tabelle 4-177 (Anhang): Veränderung des SF-36 Vitalität ggü. Baseline (ITT In-Label Population, MMRM) ... 318
Tabelle 4-178 (Anhang): Veränderung des SF-36 PCS Scores ggü. Baseline (ITT In-Label Population, MMRM) ... 318
Tabelle 4-179 (Anhang): Veränderung des SF-36 MCS Scores ggü. Baseline (ITT In-Label Population, MMRM) ... 318
Tabelle 4-180 (Anhang): Veränderung des DLQI Symptome und Befinden ggü. Baseline (ITT In-Label Population, MMRM) ... 319
Tabelle 4-181 (Anhang): Veränderung des DLQI Tägliche Aktivitäten ggü. Baseline (ITT In-Label Population, MMRM) ... 319
Tabelle 4-182 (Anhang): Veränderung des DLQI Freizeit ggü. Baseline (ITT In-Label Population, MMRM) ... 320
Tabelle 4-183 (Anhang): Veränderung des DLQI Arbeit und Schule ggü. Baseline (ITT In-Label Population, MMRM) ... 320
Tabelle 4-184 (Anhang): Veränderung des DLQI Persönliche Beziehungen ggü. Baseline (ITT In-Label Population, MMRM) ... 321
Tabelle 4-185 (Anhang): Veränderung des DLQI Behandlung ggü. Baseline (ITT In-Label Population, MMRM) ... 321
Tabelle 4-186 (Anhang): Veränderung im DLQI Total Score ggü. Baseline (ITT In-Label Population, MMRM) ... 322
Tabelle 4-187 (Anhang): Anteil der Patienten mit unerwünschten Ereignissen nach SOC (≥ 2,0% in jeglichem Behandlungsarm) (Safety In-Label Population) ... 322

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel 86

Abbildung 4-2: Illustration des Designs der RHAP Studie..... 94

Abbildung 4-3: Anteil Patienten mit allgemeinen Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC) in der RHAP Studie im Zeitverlauf (Safety In-Label Population) 164

Abbildung 4-4: Patientenfluss in der RHAP Studie (ITT Population)..... 252

Abbildung 4-5: Patientenfluss in der RHAP Studie (ITT In-Label Population)..... 253

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
A	Ausschlusskriterium
ACR	American College of Rheumatology
ADA	Adalimumab
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
BASDAI	Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index
bDMARD	Biologisches (biological) DMARD
BMI	Body-Mass-Index
BSA	Körperoberfläche (Body Surface Area)
CASPAR-Kriterien	Classification Criteria for the Diagnosis of Psoriatic Arthritis
CENTRAL	Cochrane Central Register of Controlled Trials
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CRP	C-reaktives Protein (C-reactive Protein)
csDMARD	Konventionelles synthetisches (conventional synthetic) DMARD
CSP	Klinisches Studienprotokoll (Clinical Study Protocol)
CSR	Klinischer Studienbericht (Clinical Study Report)
DAS28-CRP	Disease Activity Score – C-reactive Protein
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
DLQI	Dermatology Life Quality Index
DMARD	Krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum (Disease Modifying Anti-Rheumatic Drug)
E	Einschlusskriterium
eCRF	Elektronisches Datenerhebungsformular (electronic Case Report Form)
ELISA	Enzyme-linked Immunosorbent Assay
EMA	European Medicines Agency
EQ-5D	European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions
EULAR	European League Against Rheumatism
Fatigue NRS	Fatique Severity Numeric Rating Scale
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss

Abkürzung	Bedeutung
GRAPPA	Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis
HAQ-DI	Health Assessment Questionnaire-Disability Index
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
iRR	Inverses relatives Risiko
ITT	Intention to treat
IXE	Ixekizumab
kg	Kilogramm
KI	Konfidenzintervall
LDI-B	Leeds Dactylitis Index-Basic
LEI	Leeds Enthesitis Index
LOCF	Last Observation Carried Forward
LS	Least Squares
MAR	Missing at Random
MCS	Summenscore psychische Gesundheit (Mental Component Summary)
MDA	Minimale Krankheitsaktivität (Minimal Disease Activity)
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Affairs
mg	Milligramm
MID	Klinische Relevanzschwelle (Minimal Important Difference)
MMRM	Gemischtes Modell für wiederholte Messungen (Mixed Model for Repeated Measurements)
MTC	Mixed Treatment Comparison
mTSS	Modified Total Sharp Score
MW	Mittelwert
n	Anzahl der Patienten mit Ereignis
N	Gesamtzahl der Patienten
n.a.	nicht ausgewertet
NAPSI	Nail Psoriasis Severity Index
n.e.	nicht evaluierbar
NRI	Non-Responder-Imputation
NRS	Numeric Rating Scale
NSAID	Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drug

Abkürzung	Bedeutung
OMERACT	Outcome Measures in Rheumatology
OR	Odds Ratio
PAP	Patient Assessment of Pain
PASI	Psoriasis Area and Severity Index
PatGA	Patient's Global Assessment of Disease Activity
PCS	Summenscore körperliche Gesundheit (Physical Component Summary)
PhGA	Physician's Global Assessment of Disease Activity
Ps	Psoriasis
PsA	Psoriasis-Arthritis
PsARC	Psoriatic Arthritis Response Criteria
pU	Pharmazeutischer Unternehmer
Q2W	Alle zwei Wochen
Q4W	Alle vier Wochen
QIDS-SR16	Quick Inventory of Depressive Symptomatology-Self Report 16 items
RCT	Randomized Controlled Trial
RD	Risikodifferenz
RoW	Rest der Welt (Rest of the World)
RR	Relatives Risiko
SAP	Statistischer Analyseplan
SD	Standardabweichung (Standard Deviation)
SE	Standardfehler (Standard Error)
SF-36	36-Item Short Form Health Survey
SGB	Sozialgesetzbuch
SJC	Swollen Joint Count
SOC	Systemorganklasse (System Organ Class)
sPGA	Static Physician's Global Assessment
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis

Abkürzung	**Bedeutung**
TEAE	Unter der Behandlung auftretendes unerwünschtes Ereignis (Treatment Emergent Adverse Event)
TJC	Tender Joint Count
TNF-α	Tumornekrosefaktor-alpha
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Designs
tsDMARD	Zielgerichtetes synthetisches (targeted synthetic) DMARD
UE	Unerwünschtes Ereignis
USA	United States of America
VAS	Visuelle Analogskala
VerfO	Verfahrensordnung
vs.	versus
WHO	Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization)
Wo	Woche
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.

Fragestellung

Ixekizumab, allein oder in Kombination mit Methotrexat, ist angezeigt für die Behandlung erwachsener Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis (PsA), die unzureichend auf eine oder mehrere krankheitsmodifizierende Antirheumatika (DMARD) angesprochen oder diese nicht vertragen haben.

Ziel des vorliegenden Moduls 4A ist die Bewertung des Zusatznutzens von Ixekizumab zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit aktiver PsA,

- die unzureichend auf eine vorherige Therapie mit DMARD (csDMARD oder Apremilast) angesprochen haben (Teilanwendungsgebiet A1);
- die unzureichend auf eine vorherige Therapie mit bDMARD angesprochen haben (Teilanwendungsgebiet A2),

gegenüber der jeweiligen ZVT. Für Teilanwendungsgebiet A1 ist dies ein TNF-α-Hemmer (Etanercept oder Adalimumab oder Infliximab oder Golimumab) ggf. in Kombination mit Methotrexat, für Teilanwendungsgebiet A2 der Wechsel auf ein anderes bDMARD (Etanercept oder Adalimumab oder Infliximab oder Golimumab) ggf. in Kombination mit Methotrexat.

Die Bewertung des Zusatznutzens wurde anhand patientenrelevanter Endpunkte zu den Zielgrößen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie Sicherheit durchgeführt.

Datenquellen

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

- MEDLINE®
- EMBASE®
- 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® und EMBASE® auf drei Blöcken (Intervention, Indikation und Studientyp). Für die Datenbank CENTRAL wurde die Suche nur basierend auf der Intervention und der Indikation durchgeführt.

Die Datenbank MEDLINE® wurde über die Suchoberfläche PubMed, die Datenbank EMBASE® über die Suchoberfläche OvidSP, die Datenbank CENTRAL über die Suchoberfläche der Cochrane Library des Wiley Verlages abgefragt.

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.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

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

Tabelle 4-1: Zusammenfassung: Ein- und Ausschlusskriterien: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Einschlusskriterien	**E**	**Ausschlusskriterien**	**A**
Patienten-population	Erwachsene Patienten mit aktiver PsA	1	Andere Patientenpopulationen	1
Vortherapie	Teilanwendungsgebiet A1 unzureichendes Ansprechen auf DMARD (csDMARD oder Apremilast) bzw. Unverträglichkeit gegenüber diesen. Teilanwendungsgebiet A2 unzureichendes Ansprechen auf eine vorherige Therapie mit bDMARD bzw. Unverträglichkeit gegenüber diesen.	2	DMARD-naive Patienten	2
Intervention	Ixekizumab laut Zulassung.	3	Andere Intervention, andere Kombinationen oder abweichende Dosierungen.	3
Vergleichs-therapie	Ein TNF-α-Hemmer (Etanercept oder Adalimumab oder Infliximab oder Golimumab) ggf. in Kombination mit Methotrexat für Teilanwendungsgebiet A1 bzw. Wechsel auf ein anderes bDMARD für Teilanwendungsgebiet A2. Vergleichstherapie laut Zulassung.	4	Andere Vergleichstherapie.	4
Endpunkte	Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt zu den Zielgrößen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität oder zur Sicherheit.	5	Keine Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten werden berichtet.	5
Studientyp	Randomisierte, kontrollierte klinische Studien.	6	Nicht randomisierte Studien, Case Reports.	6
Studiendauer	Mindestens 24 Wochen.	7	Weniger als 24 Wochen.	7

	Einschlusskriterien	E	Ausschlusskriterien	A
Publikationstyp	Vollpublikation, Studienbericht oder Registereintrag verfügbar, das den Kriterien des CONSORT-Statements genügende und für die Nutzenbewertung relevante Primärdaten enthält.	8	Review-Artikel, Conference Abstracts. Keine Vollpublikation oder Bericht verfügbar oder es werden keine zusätzlichen Informationen dargestellt.	8
A: Ausschlusskriterium; bDMARD: Biologisches (biological) DMARD; csDMARD: Konventionelles synthetisches (conventional synthetic) DMARD; CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; DMARD: Disease Modifying Anti-Rheumatic Drug; E: Einschlusskriterium; PsA: Psoriasis-Arthritis; TNF-α: Tumornekrosefaktor-alpha.				

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

Das Verzerrungspotenzial der für die vorliegende Frühe Nutzenbewertung herangezogenen RHAP Studie wurde sowohl auf Studienebene als auch auf Endpunktebene systematisch untersucht.

Im vorliegenden Modul 4A wird die RHAP Studie auf Basis der Angaben des klinischen Studienberichts (CSR), des statistischen Analyseplans (SAP) und des klinischen Studienprotokolls (CSP) beschrieben.

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

Folgende Outcomes wurden für die Ableitung des Zusatznutzens betrachtet (in Klammern sind jeweils die Messinstrumente angegeben):

Mortalität

- Gesamtmortalität

Morbidität

- Verbesserung der Gelenksymptomatik (ACR 70-Ansprechen)
- Krankheitsaktivität Gelenke (Disease Activity Score – C-reactive Protein [DAS28- CRP])
- Minimale Krankheitsaktivität PsA ($MDA_{sPGA/PASI}$)
- Druckschmerzhafte bzw. geschwollene Gelenke (Tender Joint Count [TJC] bzw. Swollen Joint Count [SJC])

- Enthesitis - Leeds Enthesitis Index (LEI)
- Daktylitis - Leeds Dactylitis Index-Basic (LDI-B)
- Gelenkschmerzen (Patient Assessment of Pain [PAP VAS])
- Fatigue (Fatique Severity Numeric Rating Scale [Fatigue NRS])
- Körperlicher Funktionsstatus (Health Assessment Questionnaire-Disability Index [HAQ-DI])
- Krankheitsaktivität gemäß Patient (Patient's Global Assessment of Disease Activity [PatGA VAS])
- Krankheitsaktivität Spondylitis Ankylosans (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index [BASDAI])
- Hautsymptomatik (Psoriasis Area and Severity Index [PASI]
- Psoriatischer Fingernagelbefall (Nail Psoriasis Severity Index [NAPSI])
- Gesundheitszustand (EuroQoL-5 Dimensions visuelle Analogskala [EQ-5D VAS])

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

- Generische gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36)
- Krankheitsspezifische Lebensqualität (Dermatology Life Quality Index [DLQI])

Sicherheit

- Jegliche (schwerwiegende) unerwünschte Ereignisse
- Abbruch der Behandlung wegen unerwünschter Ereignisse
- Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse nach SOC

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Im Zuge der Informationsbeschaffung wurde die RHAP Studie als alleinig relevant für die vorliegende Nutzenbewertung von Ixekizumab im Teilanwendungsgebiet A1 identifiziert. Da nur eine relevante Studie vorlag, die sämtliche Ein- und Ausschlusskriterien der Studiensuche erfüllte, war die Durchführung einer Metaanalyse nicht notwendig.

Teilanwendungsgebiet A1 - RHAP Studie

RHAP Studiendesign

Die RHAP Studie ist eine doppelblinde, 4-armige, aktiv- und placebokontrollierte, multizentrische Phase 3 Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von

Ixekizumab im Vergleich zu Placebo und Adalimumab (aktiver Kontrollarm) bei erwachsenen Patienten mit aktiver PsA, die bislang keine Therapie mit bDMARD erhalten haben.

Die noch laufende RHAP Studie wird an 114 Zentren in 15 Ländern (Belgien, Frankreich, Niederlande, Spanien, Vereinigtes Königreich, Bulgarien, Tschechische Republik, Estland, Polen, Russland, Ukraine, USA, Kanada, Mexiko, Japan) durchgeführt.

Als methodisch hochwertige RCT gehört die RHAP Studie zur Evidenzstufe Ib. Das Verzerrungspotenzial wurde sowohl auf Studienebene als auch auf Endpunktebene als niedrig eingestuft.

Eine Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist gegeben.

Die Behandlungsregime für die IXE-Arme und den ADA-Arm der RHAP Studie waren wie folgt definiert:

Im IXE Q4W-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 vier Wochen in Woche 4, 8, 12, 16, 20 und 24.

Im IXE Q2W-Arm erfolgte die Gabe von Ixekizumab 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, 12, 14, 16, 18, 20, 22 und 24.

Im ADA-Arm wurde Adalimumab entsprechend den Vorgaben der Fachinformation subkutan in einer Dosierung von 40 mg alle zwei Wochen in Woche 0, 2, 4 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22 und 24 injiziert.

Zur Aufrechterhaltung der Verblindung der Studienmedikation erhielten alle Patienten Placebo-Injektionen (Double-Dummy-Design).

Alle Patienten, die zu Woche 16 ein unzureichendes Ansprechen aufwiesen (definiert als < 20% Verbesserung hinsichtlich der Anzahl der druckschmerzhaften und geschwollenen Gelenke gegenüber Baseline) erhielten eine Rescue-Therapie. Patienten mit unzureichendem Ansprechen im ADA-Arm wurden von Woche 16 bis Woche 24 auf Placebo (Washout) umgestellt, bevor sie in Woche 24 in einen der beiden IXE-Arme randomisiert wurden. Patienten mit unzureichendem Ansprechen in den IXE-Armen setzten ihre ursprünglich zugewiesene Therapie mit Ixekizumab fort.

RHAP – Statistische Methoden

Die ITT Population der RHAP Studie wurde für die vorliegende Nutzenbewertung angepasst, um eine möglichst große Annäherung an die Zielpopulation bei Zulassungs-konformer Dosierung von Ixekizumab zu gewährleisten. Für den Vergleich von Ixekizumab im Zulassungs-konformen vierwöchigem Dosierungsintervall (Q4W) vs. Adalimumab zu Woche 24 wurden entsprechend csDMARD-naive Patienten sowie Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Psoriasis aus der ITT Population herausgerechnet.

Folglich wird auf der Woche 24-Datengrundlage der RHAP Studie der Zusatznutzen für solche Patienten im Teilanwendungsgebiet A1 direkt abgeleitet, welche keine assoziierte mittelschwere bis schwere Psoriasis aufwiesen (ITT In-Label Population). Für solche Patienten im Teilanwendungsgebiet A1, welche eine assoziierte mittelschwere bis schwere Psoriasis aufwiesen, liegen Woche 12-Daten mit der Zulassungs-konformen Ixekizumab-Dosierung im IXE Q2W-Arm vor. Unter dem Absatz „Übertragbarkeit des Zusatznutzens auf Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Psoriasis im Teilanwendungsgebiet A1“ findet sich eine Kurzdarstellung der Woche 12-Daten und eine Rationale zur Übertragbarkeit der Ableitung des Zusatznutzens auf Patienten mit assoziierter mittelschwerer bis schwerer Psoriasis.

Die Endpunktanalysen zu den Zielgrößen Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität wurden in der Regel in der ITT In-Label Population und spezifischen Subpopulationen durchgeführt (siehe nächster Absatz); Endpunktanalysen zu den Zielgrößen Mortalität und Sicherheit wurden in der Safety In-Label Population durchgeführt.

Die Endpunkte für das Erreichen eines LEI Total Score = 0, eines LDI-B Score = 0, eines PASI75/90/100-Ansprechens und eines NAPSI = 0 wurden in spezifischen Subpopulationen ausgewertet, in denen Patienten die jeweiligen Anzeichen und Symptome zu Baseline aufwiesen; entsprechend wurden solche Patienten aus den Subpopulationen ausgeschlossen, die zu Baseline keinen klinischen Befund für eine Enthesitis, Daktylitis, psoriatische Nagelbeteiligung oder Psoriasis (BSA < 3%) aufwiesen (Enthesitis In-Label Population, Daktylitis In-Label Population, Nail Ps In-Label Population, Ps In-Label Population). Die Responderanalysen in den jeweiligen Subpopulationen erlauben eine adäquate Interpretierbarkeit der Anteile der Patienten mit einem Ansprechen, da die Grundvoraussetzung für ein Ansprechen ist, dass das jeweilige Anzeichen oder Symptom zu Baseline überhaupt vorliegt.

Baseline- und Woche 24-Werte kontinuierlicher Variablen wurden als Mittelwerte und Standardabweichung zusammengefasst. Patienten mit fehlenden Werten zu Woche 24 wurden mittels Last Observation Carried Forward (LOCF) ersetzt. Für Patienten im ADA-Arm wurde auch der letzte Wert vor Erhalt einer Rescue-Medikation fortgeschrieben.

Zusätzlich wurden kontinuierliche Wirksamkeitsendpunkte (d.h. Veränderung gegenüber Baseline) mittels eines gemischten Modells mit wiederholten Messungen (mixed model for repeated measures; MMRM) ausgewertet. Das Modell enthielt Terme für Behandlung, Visite, geografische Region und csDMARD-Erfahrung, den Baseline-Wert als Kovariate sowie die Interaktion von Visite mit Behandlung. Die Kovarianzmatrix wurde unstrukturiert angenommen. Aus diesem Modell wurden covariate-adjustierte (LS Mean) Unterschiede ggü. Baseline, und daraus entsprechende Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen, einschließlich Standardfehler, 95% KI und p-Werte berechnet. Aus dem Modell wurde ebenso Hedges’g als standardisierte Mittelwertdifferenz geschätzt. Für Patienten im ADA-Arm, welche in Woche 16 für eine Rescue-Therapie in Frage kamen, wurden ab diesem Zeitpunkt die Werte als fehlend angenommen.

Binäre Wirksamkeitsendpunkte wurden primär mittels Fisher's Exact Test analysiert. Zur Schätzung des Behandlungseffekts von Ixekizumab vs. Adalimumab wurden das relative Risiko (RR), die Odds Ratio (OR) sowie die Risikodifferenz (RD) und zugehörige KI zum 95% Niveau berichtet.

Patienten mit fehlenden Werten bzw. Patienten ohne mindestens einen Post-Baseline-Wert wurden als Nicht-Ansprecher imputiert (Non-Responder-Imputation, NRI). Patienten, welche in Woche 16 für eine Rescue-Therapie in Frage kamen, wurden ab diesem Zeitpunkt ebenso als Nicht-Ansprecher gewertet. Dieser Imputationsansatz stellt sicher, dass der Behandlungseffekt der Intervention (Ixekizumab) sowie der ZVT (Adalimumab) nicht überschätzt wird.

Für Sicherheitsvariablen wurden p-Werte mittels Fisher's Exact Test bestimmt. RR, OR, RD und die zugehörigen 95% KI werden berichtet. Patienten im Adalimumab-Arm, welche in Woche 16 für eine Rescue-Therapie in Frage kamen und entsprechend die Adalimumab-Therapie abbrachen, wurden ab diesem Zeitpunkt bis Woche 24 weiterhin bezüglich Sicherheit gemäß Studienprotokoll monitoriert, wobei die Auswertung über den gesamten Zeitraum von Woche 0 bis Woche 24 erfolgte.

RHAP Studie – Demographische und krankheitsspezifische Charakteristika in der ITT In-Label Population

Die demographischen und krankheitsspezifischen Charakteristika waren zwischen dem IXE Q4W- und dem ADA-Arm vergleichbar. Das mittlere Alter in beiden Behandlungsarmen war ca. 50 Jahre. Mehr als die Hälfte der Patienten war weiblich und die überwiegende Mehrheit der Patienten war Weiß (ca. 95%). Die mittlere (SD) Dauer der Erkrankung betrug 11,1 (11,21) Jahre im IXE Q4W-Arm und 7,9 (6,03) Jahre im ADA-Arm.

Über drei Viertel der Patienten erhielt eine Kombinationstherapie mit csDMARD; Methotrexat wurde in beiden Armen am häufigsten als Kombinations- bzw. Begleittherapie verabreicht. Sulfasalazin erhielten 6 Patienten im IXE Q4W-Arm und 1 Patient im ADA-Arm. Jeweils weniger als ein Viertel der Patienten erhielt eine Ixekizumab- bzw. Adalimumab-Monotherapie. Von den Patienten unter Ixekizumab- bzw. Adalimumab-Monotherapie hatte die Mehrheit der Patienten in der Vergangenheit entweder Methotrexat oder Leflunomid erhalten.

Ergebnisse zu den Endpunkten aus RHAP (Teilanwendungsgebiet A1)

Die Nutzenbewertung erfolgte anhand patientenrelevanter Endpunkte zu den Zielgrößen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogener Lebensqualität sowie zur Sicherheit. Diesbezüglich ergaben sich folgende Ergebnisse:

Mortalität

Die Anzahl der Todesfälle wurde im Rahmen der Sicherheitsanalyse in der Safety In-Label Population ausgewertet.

Bis zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung verstarb kein Studienpatient.

Morbidität

Endpunkt ermittelt anhand des ACR 70

Der ACR 70 ist ein zusammengesetzter Endpunkt und zeigt die Verbesserung der Gelenksymptomatik an.

Der Anteil der Patienten mit ACR 70-Ansprechen war zwischen den Behandlungsarmen vergleichbar und betrug 25,5% im IXE Q4W-Arm vs. 26,8% im ADA-Arm (RR = 0,95; 95% KI [0,50; 1,80]; p = 1,000).

In der Subgruppenauswertung zeigte sich keine fazitrelevante Effektmodifikation.

Endpunkt ermittelt anhand des DAS28-CRP

Auch der DAS28-CRP ist ein zusammengesetzter Score zur Bewertung der Ausprägung und des Verlaufs der Krankheitsaktivität mit Fokus auf die Gelenke. Der DAS28-CRP Score bewegt sich zwischen ca. 1-9,4. Höhere Werte zeigen eine höhere Krankheitsaktivität an.

Zu Baseline war der mittlere (SD) DAS28-CRP Score im IXE Q4W- und ADA-Arm vergleichbar (4,81 [1,05] bzw. 4,77 [0,95]).

Von Baseline bis Woche 24 zeigte sich in beiden Behandlungsarmen eine Abnahme des DAS28-CRP. Im IXE Q4W-Arm betrug die mittlere (SE) Veränderung -2,09 (0,16) und im ADA-Arm -1,77 (0,16); Differenz Δ = -0,33; 95% KI [-0,73; 0,08]. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war statistisch nicht signifikant (p = 0,110).

In der Subgruppenauswertung zeigte sich keine fazitrelevante Effektmodifikation.

Endpunkt ermittelt anhand der MDA

Die MDA berücksichtigt neben der muskuloskelettalen Krankheitsmanifestation auch die psoriatische Hautbeteiligung und zeigt Änderungen in der Krankheitsaktivität mit hoher Sensitivität an.

Eine minimale Krankheitsaktivität erreichten 35,3% (MDA_{sPGA} und MDA_{PASI}) der Patienten im IXE Q4W-Arm und 33,9% (MDA_{sPGA}) bzw. 30,4% (MDA_{PASI}) der Patienten im ADA-Arm. Es ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen (MDA_{sPGA}: RR = 1,04; 95% KI [0,62; 1,75]; p = 1,000 / MDA_{PASI}: RR = 1,16; 95% KI [0,68; 2,00]; p = 0,681).

In der Subgruppenauswertung zeigte sich keine fazitrelevante Effektmodifikation.

Endpunkt ermittelt anhand des SJC und TJC

Beim 66/68 Joint-Count werden 66 Gelenke auf Schwellung und 68 Gelenke auf Druckschmerzempfindlichkeit untersucht.

Zu Baseline waren sowohl die mittlere (SD) Anzahl der druckschmerzhaften (TJC[68]) als auch der geschwollenen Gelenke (SJC[66]) im IXE Q4W- und ADA-Arm vergleichbar (TJC[68]: 19,00 [13,10] und 17,54 [12,88]; SJC[66]: 10,61 [7,97] und 9,30 [6,48]).

Von Baseline bis Woche 24 zeigte sich eine mittlere (SE) Verminderung der Anzahl der druckschmerzhaften Gelenke von -13,96 (1,19) im IXE Q4W-Arm und von -10,80 (1,17) im ADA-Arm (Differenz Δ = -3,16; 95% KI [-6,07; -0,26]). Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war statistisch signifikant zu Gunsten von Ixekizumab (p = 0,033).

Die Schätzung des Hedges' g ergab -0,39; 95% KI [-0,79; 0,02]. 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.

Hinsichtlich der Reduktion der Anzahl geschwollener Gelenke betrug die mittlere (SE) Veränderung im IXE Q4W-Arm -7,87 (0,55) und im ADA-Arm -6,22 (0,55); Differenz Δ = -1,64; 95% KI [-2,99; -0,30]. Der Unterschied zwischen den Studienarmen war zu Gunsten von Ixekizumab statistisch signifikant (p = 0,017).

Die Schätzung des Hedges' g ergab -0,43; 95% KI [-0,84; -0,03]. 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.

Endpunkt ermittelt anhand des LEI

Der LEI ist ein verlässliches und sensitives Messinstrument für die klinische Beurteilung des Ausmaßes einer Enthesitis. Der Score kann Werte zwischen 0 und 6 annehmen, wobei höhere Werte eine höhere Enthesitis-Beteiligung anzeigen.

In der Enthesitis In-Label Population war der LEI Total Score zu Baseline im IXE Q4W- und ADA-Arm vergleichbar (2,4 [1,56] bzw. 3,1 [1,55]).

Der Anteil der Patienten mit Erreichen eines LEI Total Score = 0 war unter Ixekizumab mehr als doppelt so hoch wie unter Adalimumab (54,8% vs. 25,9%; RR = 2,12; 95% KI [1,04; 4,32]). Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zu Gunsten von Ixekizumab gegenüber Adalimumab (p = 0,034).

Der statistisch signifikante Vorteil zu Gunsten von Ixekizumab hinsichtlich der Ausheilung der Enthesitis bestätigte sich in der ITT In-Label Population.

In der Subgruppenauswertung zeigte sich keine fazitrelevante Effektmodifikation.

Endpunkt ermittelt anhand des LDI-B

Der LDI-B ist ein validiertes Messinstrument zur Beurteilung einer Daktylitis. Höhere Werte zeigen eine stärkere Ausprägung der Daktylitis an.

In der Daktylitis In-Label Population war der LDI-B Total Score zu Baseline im IXE Q4W- und ADA-Arm vergleichbar (70,4 [81,55] bzw. 92,1 [69,01].

Einen LDI-B Total Score = 0 erreichte im IXE Q4W-Arm ein numerisch höherer Anteil der Patienten als im ADA-Arm (82,4% vs. 66,67%). Dieser Unterschied war allerdings statistisch nicht signifikant (82,4% vs. 66,67%; RR = 1,24; 95% KI [0,74; 2,06]; p = 0,628).

In Anlehnung an das Vorgehen des G-BA, bei einem Unterschied der Nichtberücksichtigungsanteile zwischen den Armen von größer als 15 Prozentpunkten Ergebnisse nicht in die Nutzenbewertung einzubeziehen, werden die Ergebnisse für diesen Endpunkt in der ITT In-Label Population als nicht adäquat interpretierbar angesehen und auf die Darstellung verzichtet.

In der Subgruppenauswertung zeigte sich keine fazitrelevante Effektmodifikation.

Endpunkt ermittelt anhand der PAP VAS

Die PAP VAS dient der Selbstbeurteilung der Gelenkschmerzen durch den Patienten auf einer 100-mm visuellen Analogskala. Ein Wert von 0 mm zeigt keine Schmerzen und ein Wert von 100 mm die stärksten vorstellbaren Schmerzen an.

Zu Baseline war der mittlere (SD) PAP VAS Score im IXE Q4A- und ADA-Arm mit 53,31 (20,73) bzw. 57,31 (20,33) ähnlich.

Von Baseline bis Woche 24 zeigte sich in beiden Behandlungsarmen eine vergleichbare Reduktion im PAP VAS Scores. Im IXE Q4W-Arm betrug die mittlere (SE) Veränderung -28,92 (3,42) und im ADA-Arm -28,16 (3,37). Die Differenz Δ betrug -0,76 (95% KI [-9,35; 7,84]; p = 0,861).

In der Subgruppenauswertung zeigte sich keine fazitrelevante Effektmodifikation.

Endpunkt ermittelt anhand der Fatigue NRS

Die Fatigue Severity NRS ist ein Fragebogen zur Selbstbeurteilung der Fatigue durch den Patienten auf einer 11-Punkte-Bewertungsskala. Ein Wert von 0 zeigt keine Fatigue und ein Wert von 10 die stärkste vorstellbare Fatigue an.

Zu Baseline war der mittlere (SD) Fatique Severity NRS Score in der ITT In-Label Population im IXE Q4W - und ADA-Arm ähnlich (5,53 [2,39] bzw. 5,11 [2,64]).

Von Baseline bis Woche 24 zeigte sich in beiden Behandlungsarmen eine vergleichbare Reduktion des Fatigue NRS Scores: die mittlere (SE) Veränderung betrug im IXE Q4W-Arm -1,71 (0,33) und im ADA-Arm -1,25 (0,33) (Differenz Δ = -0,46 (95% KI [-1,27; 0,35]; p = 0,263).

In der Subgruppenauswertung zeigte sich keine fazitrelevante Effektmodifikation.

Endpunkt ermittelt anhand des HAQ-DI

Der HAQ-DI ist ein validierter Patientenfragebogen, der krankheitsassoziierte Einschränkungen bezogen auf den körperlichen Funktionsstatus erfasst. Die Spanne des HAQ-DI reicht von 0 bis 3, wobei ein niedrigerer Wert einen besseren körperlichen Funktionsstatus bzw. eine Abnahme des Wertes eine Verbesserung des körperlichen Funktionsstatus anzeigt.

Zu Baseline war der mittlere (SD) HAQ-DI Score im IXE Q4W- und ADA-Arm vergleichbar (1,2 [0,57] bzw. 1,2 [0,59]).

In beiden Behandlungsarmen ergab sich für jeweils knapp die Hälfte der Patienten eine Verbesserung im HAQ-DI Score um ≥ 0,35 (Ixekizumab vs. Adalimumab: 47,1% vs. 48,2%; RR = 0,98; 95% KI [0,66; 1,45]; p = 1,000).

In der Subgruppenauswertung zeigte sich keine fazitrelevante Effektmodifikation.

Endpunkt ermittelt anhand der PatGA VAS

Die PatGA VAS misst die globale Einschätzung der Krankheitsaktivität durch den Patienten mittels eines Items, wobei ein Wert von 0 mm keine Krankheitsaktivität und ein Wert von 100 mm eine maximal vorstellbare Krankheitsaktivität anzeigt.

Zu Baseline war der mittlere (SD) PatGA VAS Score im IXE Q4W- und ADA-Arm vergleichbar (57,45 [21,40] bzw. 58,76 [20,19]).

Von Baseline bis Woche 24 zeigte sich in beiden Behandlungsarmen eine Reduktion des PatGA VAS Scores. Im IXE Q4W-Arm betrug die mittlere (SE) Veränderung -35,64 (3,29) und im ADA-Arm -30,50 (3,25); Differenz Δ = -5,15; 95% KI [-13,32; 3,03]. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war statistisch nicht signifikant (p = 0,214).

Endpunkt ermittelt anhand des BASDAI

Der BASDAI ist ein Maß für die Krankheitsaktivität gemäß Einschätzung des Patienten und fokussiert auf die axiale Manifestationsform der PsA. Die Spanne des BASDAI Scores beträgt 0-10, wobei größere Werte eine höhere Krankheitsaktivität bezogen auf die Spondylitis anzeigen.

Zu Baseline war der mittlere (SD) BASDAI Score im IXE Q4W- und ADA-Arm vergleichbar (5,41 [1,81] bzw. 5,29 [2,15]).

Von Baseline bis Woche 24 nahm der BASDAI Score in beiden Behandlungsarmen ab. Im IXE Q4W-Arm betrug die mittlere (SE) Veränderung -2,30 (0,31) und im ADA-Arm -1,89 (0,30); Differenz Δ = -0,41; 95% KI [-1,16; 0,33]. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war statistisch nicht signifikant (p = 0,274).

In der Subgruppenauswertung zeigte sich keine fazitrelevante Effektmodifikation.

Endpunkt ermittelt anhand des PASI

Die Schwere der Psoriasis wurde mittels PASI erfasst, dem am häufigsten hierfür eingesetzten, validierten, klinischen Messinstrument. Der PASI Score kann Werte zwischen 0-72 annehmen, wobei ein höherer Wert ein schwereres Krankheitsbild anzeigt.

In der Ps In-Label Population war zu Baseline der mittlere (SD) PASI Score im IXE Q4W- und ADA-Arm vergleichbar (4,4 [2,62] bzw. 3,2 [2,37]).

Der Anteil der Patienten mit einem um mindestens 75%, 90% und 100% reduzierten PASI Score ggü. Baseline war unter Ixekizumab durchweg höher als unter Adalimumab (72,0% vs. 51,7%; 64,0% vs. 31,0%; 56,00% vs. 24,1%).

Der unter Ixekizumab im Vergleich zu Adalimumab konsistente Vorteil bezüglich des PASI-Ansprechens erreichte für das PASI 90- und PASI 100-Ansprechen statistische Signifikanz (PASI 90-Ansprechen: RR = 2,06; 95% KI [1,11; 3,82]; p = 0,028 / PASI 100-Ansprechen: RR = 2,32; 95% KI [1,11; 4,83]; p = 0,025].

Der statistisch signifikante Vorteil für Ixekizumab hinsichtlich des PASI 90- und 100-Ansprechens in der Ps In-Label Population bestätigte sich in der ITT In-Label Population.

In der Subgruppenauswertung zeigte sich keine fazitrelevante Effektmodifikation.

Endpunkt ermittelt anhand des NAPSI

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. Der Wertebereich des NAPSI 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) NAPSI Score in der Nail Ps In-Label Population im IXE Q4W- und ADA-Arm vergleichbar (19,4 [18,84] bzw. 17,5 [16,15]).

Der Anteil der Patienten mit Erreichen eines NAPSI Score = 0 betrug 26,9% im IXE Q4W-Arm und 40,5% im ADA-Arm (RR = 0,66; 95% KI [0,32; 1,40]). Der numerische Unterschied war jedoch statistisch nicht signifikant (p = 0,296).

In Anlehnung an das Vorgehen des G-BA, bei einem Unterschied der Nichtberücksichtigungsanteile zwischen den Armen von größer als 15 Prozentpunkten Ergebnisse nicht in die Nutzenbewertung einzubeziehen, werden die Ergebnisse für diesen Endpunkt in der ITT In-Label Population als nicht adäquat interpretierbar angesehen und auf die Darstellung verzichtet.

In der Subgruppenauswertung ergab sich keine fazitrelevante Effektmodifikation.

Endpunkt 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 der mittlere (SD) EQ-5D VAS Score im IXE Q4W- und ADA-Arm vergleichbar (58,42 [20,38] bzw. 58,20 [19,48]).

Von Baseline bis Woche 24 zeigte sich in beiden Behandlungsarmen eine vergleichbare mittlere (SE) Zunahme des EQ-5D VAS Scores, welche im IXE Q4W-Arm 10,67 (3,14) und im ADA-Arm 11,86 (3,13) betrug (Differenz Δ = -1,19; 95% KI [-8,85; 6,47]; p = 0,759).

In der Subgruppenauswertung zeigte sich keine fazitrelevante Effektmodifikation.

Endpunkt 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 waren sowohl der mittlere (SD) PCS als auch der mittlere (SD) MCS Score des SF-36 im IXE Q4W- und ADA-Arm vergleichbar (PCS: 33,0 [10,02] bzw. 34,2 [9,37]; MCS: 47,7 [12,28] bzw. 46,5 [11,25]).

Eine Verbesserung im PCS um ≥ 5,0 wurde bei über der Hälfte der Patienten in beiden Behandlungsarmen beobachtet (56,9% vs. 57,1%; RR = 1,00; 95% KI [0,72; 1,38]; p = 1,000).

Der Anteil Patienten mit einer Verbesserung im SF-36 MCS um ≥ 5,0 betrug im IXE Q4W-Arm 23,53% und im ADA-Arm 41,07% (RR = 0,57; 95% KI [0,32; 1,03]). Der numerische Unterschied zwischen dem IXE Q4W- und ADA-Arm erreichte keine statistische Signifikanz (p = 0,065).

In der Subgruppenauswertung zeigte sich keine fazitrelevante Effektmodifikation.

Endpunkt 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.

In der Ps In-Label Population war der mittlere (SD) DLQI Total Score im IXE Q4W- und ADA-Arm zu Baseline vergleichbar (5,7 [4,28] und 5,1 [5,59]).

In Woche 24 hatte in beiden Behandlungsarmen ein vergleichbarer Anteil der Patienten einen DLQI (0,1) (60,0% vs. 58,6%; RR = 1,02; 95% KI [0,66; 1,59]; p = 1,000).

Dieses Ergebnis wurde in der ITT In Label Population bestätigt.

In der Subgruppenauswertung zeigte sich keine fazitrelevante Effektmodifikation.

Endpunkte zur Sicherheit

Mindestens ein UE jeglichen Grads hatten 68,6% der Patienten im IXE Q4W-Arm und 64,3% der Patienten im ADA-Arm (RR = 1,07; 95% KI [0,82; 1,40]; p = 0,685).

Auch die Anteile der Patienten mit mindestens einem SUE waren im IXE Q4W-Arm und ADA-Arm vergleichbar (7,8% vs. 7,1%; RR = 1,10; 95% KI [0,29; 4,16]; p > 0,999).

Ein Abbruch der Behandlung aufgrund eines unerwünschten Ereignisses trat bei einem Patienten (2,0%) im IXE Q4W-Arm und bei keinem Patienten im ADA-Arm auf (RR = 3,29; 95% KI [0,14; 78,96]; p = 0,477).

Die Anteile der Patienten mit Infektionen und parasitären Erkrankungen nach SOC waren zwischen dem IXE Q4W- und ADA-Arm vergleichbar (23,5% vs. 23,2%; RR = 1,01; 95% KI [0,51; 2,01]; p = 1,000).

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts traten bei 9,8% der Patienten im IXE Q4W-Arm und bei 14,3% der Patienten im ADA-Arm auf (RR = 0,69; 95% KI [0,24; 1,96]). Der numerische Unterschied zu Gunsten von Ixekizumab war statistisch jedoch nicht signifikant (p = 0,562).

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort zeigten sich bei 33,3% der Patienten im IXE Q4W-Arm und bei 10,7% der Patienten im ADA-Arm (RR = 3,11; 95% KI [1,33; 7,28]; p = 0,005). Der weitaus überwiegende Teil dieser Ereignisse war leichter Ausprägung, keines der Ereignisse war schwerwiegend. Zudem brach im IXE Q4W-Arm kein Patient die Behandlung aufgrund dieses Ereignisses ab. Weiterhin nahm mit zunehmender Behandlungsdauer der Anteil der Patienten mit Ereignis in dieser SOC bedeutsam ab, und dies bereits einen Monat nach Behandlungsbeginn. Letzteres ist gerade vor dem Hintergrund der chronischen Natur der PsA von Bedeutung.

Unter Ixekizumab zeigten Patienten mit einem niedrigeren Körpergewicht tendentiell häufiger allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort als Patienten mit höherem Körpergewicht. In Analogie hierzu beschreibt die Fachinformation, dass Reaktionen an der Injektionsstelle, welche ein relevanter Bestandteil der allgemeinen Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort sind, häufiger in der Gruppe der Patienten unter 100 kg auftreten, dies aber nicht zu einem häufigeren Studienabbruch führte.

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen waren bei 15,7% der Patienten im IXE Q4W-Arm und bei 12,5% der Patienten im ADA-Arm zu beobachten (RR = 1,25; 95% KI [0,49; 3,21]; p = 0,782).

In der Subgruppenauswertung zeigte sich keine fazitrelevante Effektmodifikation.

Teilanwendungsgebiet A2 - RHBE Studie

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Ixekizumab bei Patienten des Teilanwendungsgebiets A2 wurden in der pivotalen Phase 3 RHBE Studie untersucht. Die RHBE Studie ist die erste Zulassungsstudie in der PsA, die ausschließlich Therapie-refraktäre Patienten mit einem besonders hohen therapeutischen Bedarf für Arzneimittel mit einem alternativen Wirkprinzip zur bDMARD-vermittelten TNF-α-Inhibition einschließt. In dieser schwer-behandelbaren Population bewirkte Ixekizumab eine klinisch bedeutsame Verbesserung von Gelenk- und weiteren muskuloskelettalen Manifestationen, der Krankheitsaktivität, der Hautsymptomatik, der körperlichen Funktionsfähigkeit und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei einem insgesamt günstigen Sicherheitsprofil.

Das Design der RHBE Studie sah - im Gegensatz zur RHAP Studie - keinen aktiven Vergleichsarm vor. Weiterhin konnte basierend auf pU-internen Recherchen keine relevante Studie mit einer der ZVT identifiziert werden, mit denen ein gemäß des IQWiG Methodenpapiers konformer, indirekter Vergleich möglich gewesen wäre.

Der medizinische Nutzen von Ixekizumab ist aufgrund der Zulassung für Patienten im Teilanwendungsgebiet A2 als belegt anzusehen.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Für die Indikation PsA wurde das Wirksamkeits- und Sicherheitsprofil von Ixekizumab in zwei pivotalen, randomisierten, doppelblinden Phase 3 Studien an insgesamt 780 Patienten mit aktiver PsA untersucht (RHAP und RHBE Studien). In die beiden Studien wurden zwei unterschiedliche Patientenpopulation eingeschlossen, um die Wirksamkeit und Sicherheit bei bDMARD-naiven (RHAP Studie) und bDMARD-erfahrenen Patienten (RHBE Studie) separat zu prüfen. Die Studien enthielten jeweils zwei IXE-Arme mit entweder zweiwöchigem (Q2W) oder vierwöchigem (Q4W) Dosierungsintervall.

In beiden pivotalen Studien wurden für Patienten ohne assoziierte mittelschwere bis schwere Psoriasis keine klinisch relevanten Unterschiede zwischen dem Q2W- und dem Q4W-Dosierungsintervall beobachtet. Allerdings zeigte sich für Patienten mit assoziierter mittelschwerer bis schwerer Psoriasis ein Vorteil der Q2W-Dosierung gegenüber der Q4W-Dosierung hinsichtlich des PASI 75, 90- und 100-Ansprechens in Woche 12. In den pivotalen Studien für die Indikation Plaque-Psoriasis zeigte sich ein ähnlicher Effekt. Nachdem keine Unterschiede zwischen den Dosierungsregimen hinsichtlich des Sicherheitsprofils auftraten, ist gemäß Fachinformation für PsA Patienten mit assoziierter mittelschwerer bis schwerer Psoriasis Ixekizumab in den ersten 12 Wochen daher im Q2W-Intervall zu verabreichen, für Patienten ohne mittelschwere bis schwere Psoriasis im Q4W-Intervall.

Zusatznutzen - Teilanwendungsgebiet A1

Die Ableitung des Zusatznutzens von Ixekizumab für erwachsene Patienten ohne assoziierte mittelschwere bis schwere Psoriasis im Teilanwendungsgebiet A1 erfolgte direkt über den

Vergleich von Ixekizumab im vierwöchigen Dosierungsintervall gegenüber Adalimumab zu Woche 24 (RHAP Studie):

Mortalität

Für die Gesamtmortalität ist **kein Zusatznutzen** gegenüber der ZVT ableitbar.

Morbidität

Für die **Ausheilung der Enthesitis** ergibt sich ein **Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen** gegenüber Adalimumab, da es sich hierbei um eine gegenüber der ZVT klinisch relevante Abschwächung bzw. Ausheilung eines für die PsA charakteristischen, schwerwiegenden Leitsymptoms handelt.

Eine aktive Enthesitis kann zu Kochenerosionen und Knochenneubildungen führen, damit verbunden ist eine irreversible Gelenkschädigung und Bewegungseinschränkung.

Für die **PASI-Reduktion** (PASI 75-, 90- und 100-Ansprechen) wird in der Gesamtschau ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** gegenüber Adalimumab beansprucht, da es sich um eine gegenüber der ZVT bisher nicht erreichte Reduktion bis hin zu einer Erscheinungsfreiheit von psoriatischen Läsionen handelt.

In der überwiegenden Mehrheit der Fälle ist die PsA Erkrankung mit einer Psoriasis assoziiert. Die Psoriasis kann die physische und vor allem psychische Belastung, verursacht durch die muskuloskelettalen Beschwerden, weiter verstärken. Auch isoliert betrachtet können die psoriatischen Läsionen auf der Haut für den Patienten sehr belastend sein. Patienten und Ärzte beurteilen die psoriatische Beteiligung von Haut und Nägeln als wichtig zu erhebendes Outcome in der PsA. Gemäß S3-Leitlinie zur Psoriasis vulgaris ist das grundsätzliche Ziel jeder Therapie die Erscheinungsfreiheit, das heißt die Abwesenheit von kutanen Symptomen der Psoriasis. Der Behandlung psoriatischer Läsionen ist im Rahmen der PsA daher eine besondere Bedeutung beizumessen. In diesem Zusammenhang stellte die Weltgesundheitsorganisation WHO klar, dass die Psoriasis eine chronische, schmerzhafte, entstellende, behindernde und nicht heilbare Erkrankung ist.

Für die verbleibenden Endpunkte zur Zielgröße Morbidität zeigte sich kein Zusatznutzen von Ixekizumab gegenüber Adalimumab.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Sowohl unter Ixekizumab als auch unter Adalimumab war eine Verbesserung der generischen (SF-36) und krankheitsspezifischen Lebensqualität (DLQI) festzustellen; ein Zusatznutzen gegenüber Adalimumab ist hierbei nicht ableitbar.

Sicherheit

Die Ableitung des Zusatznutzens bezüglich Sicherheit wurde basierend auf jeglichen (S)UE und auf UE von besonderem Interesse nach SOC vorgenommen.

In Bezug auf jegliche UE, SUE, Behandlungsabbruch aufgrund eines UE, Infektionen und parasitäre Erkrankungen, Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts und Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen ist **kein Zusatznutzen oder Schaden** ableitbar.

In Bezug auf **allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort** zeigte sich ein statistisch **signifikanter Unterschied zu Ungunsten von Ixekizumab**. Aufgrund des überwiegend leichten und vorübergehenden Auftretens stellen diese Ereignisse nicht die positiven Effekte infrage.

Übertragbarkeit des Zusatznutzens auf Patienten mit assoziierter mittelschwerer bis schwerer Psoriasis im Teilanwendungsgebiet A1

Der Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen ist nach Auffassung des pU auf Patienten mit assoziierter mittelschwerer bis schwerer Psoriasis im Teilanwendungsgebiet A1 übertragbar.

Für Patienten mit assoziierter mittelschwerer bis schwerer Psoriasis (PASI oder BSA > 10 zu Baseline) liegen Daten mit der Zulassungs-konformen Ixekizumab Q2W-Dosierung bis einschließlich Woche 12 im IXE Q2W-Arm vor.

Die demografischen und krankheitsbezogenen Charakteristika der Patienten mit assoziierter mittelschwerer bis schwerer Psoriasis zu Baseline (IXE Q2W- vs. ADA-Arm) im Teilanwendungsgebiet A1 waren mit Ausnahme der schwereren Hautsymptomatik und der stärker beeinträchtigten krankheitsspezifischen Lebensqualität mit denen der ITT In-Label Population (IXE Q4W- vs. ADA-Arm) vergleichbar.

In Woche 12 erreichte im IXE Q2-Arm ein numerisch größerer Anteil der Patienten einen LEI Total Score = 0 als im ADA-Arm (58,8% vs. 45,0%; RR = 1,31; 95% KI [0,70; 2,45]; p = 0,515). Ein PASI 75-Ansprechen zeigte sich für einen statistisch signifikant größeren Anteil der Patienten im IXE Q2W-Arm als im ADA-Arm (65,4% vs. 35,5%; RR = 1,84; 95% KI [1,06; 3,20]; p = 0,034). Auch die Anteile der Patienten mit einem PASI 90- und PASI 100-Ansprechen waren im IXE Q2W-Arm numerisch höher als im ADA Arm (46,2% vs. 22,6% bzw. 26,9% vs. 12,9%). Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort jeglichen Grades traten bei einem numerisch größeren Anteil der Patienten im IXE Q2W- als im ADA-Arm auf (19,2% vs. 6,5%; RR = 2,98; 95% KI [0,63; 14,11], p = 0,228).

Daraus ergibt sich bereits zu Woche 12 ein ähnliches Zusatznutzenprofil von Ixekizumab in der zweiwöchentlichen Dosierung (Q2W) für Patienten mit assoziierter mittelschwerer bis schwerer Psoriasis im Vergleich zum Zusatznutzenprofil für Patienten ohne assoziierter mittelschwere bis schwere Psoriasis in Woche 24 im IXE Q4W-Arm, jeweils gegenüber Adalimumab. Zudem spielen anfängliche Dosierungsunterschiede bedingt durch eine Differenzierung anhand der derzeitigen Stärke der psoriatischen Hautbeteiligung für das langfristige Erreichen des Therapieziels in dieser heterogenen und chronisch progressiven Erkrankung eine untergeordnete Rolle.

In der **Gesamtschau** des auf Endpunktebene abgeleiteten Zusatznutzens ergibt sich ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** für Ixekizumab gegenüber Adalimumab für alle Patienten im Teilanwendungsgebiet A1.

Zusatznutzen - Teilanwendungsgebiet A2

Für das Teilanwendungsgebiet A2 konnte keine Bewertung des Zusatznutzens gegenüber der vom G-BA festgelegten ZVT durchgeführt werden. Damit gilt der Zusatznutzen als nicht belegt.

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, allein oder in Kombination mit Methotrexat, ist angezeigt für die Behandlung erwachsener Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die unzureichend auf eine oder mehrere krankheitsmodifizierende Antirheumatika (DMARD) angesprochen oder diese nicht vertragen haben [1].

Die Zielpopulation der Indikation wurde in folgende zwei Teilanwendungsgebiete aufgeteilt [2, 3]:

Teilanwendungsgebiet A1: Erwachsene Patienten mit aktiver PsA, die unzureichend auf eine vorherige Therapie mit DMARD angesprochen haben.

Das Teilanwendungsgebiet A1 umfasst solche Patienten, welche erstmalig für ein Biologikum in Frage kommen. Damit sind alle Patienten beinhaltet, welche auf ein konventionelles synthetisches (cs)DMARD oder Apremilast unzureichend angesprochen haben und somit erstmalig für die vom G-BA festgelegte ZVT in Frage kommen [2].

Teilanwendungsgebiet A2: Erwachsene Patienten mit aktiver PsA, die unzureichend auf eine vorherige Therapie mit bDMARD angesprochen haben.

Das Teilanwendungsgebiet A2 beinhaltet also Patienten, welche bereits ein Biologikum erhalten haben und nicht mehr Biologika-naiv sind. Bei diesen Patienten soll keine Fortführung der unzureichenden Therapie erfolgen, sondern ein Wechsel auf ein anderes bDMARD stattfinden.

Ein Beratungsgespräch gemäß § 8 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) zwischen dem pharmazeutischen Unternehmer (pU) und dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) fand am 8. Januar 2015 statt (Beratungsanforderung 2014-B-103). Das Ergebnis des Beratungsgesprächs wurde seitens des G-BA in der finalen Niederschrift vom 13. Februar 2015 festgehalten. Im September 2017 änderte der Unterausschuss Arzneimittel des G-BA die ZVT, um der gesamten, potentiell durch das Anwendungsgebiet umfassten Patientenpopulation Rechnung zu tragen [2, 3]. Es wird hierbei eine Aufteilung der Zielpopulation, wie zuvor beschrieben, in zwei Teilanwendungsgebiete A1 und A2 vorgenommen. Die Festlegung der ZVT durch den G-BA für Patienten in den Teilanwendungsgebieten A1 und A2 erfolgte folgendermaßen [2-4]:

ZVT für Teilanwendungsgebiet A1:

Ein TNF-α-Hemmer (Etanercept oder Adalimumab oder Infliximab oder Golimumab) ggf. in Kombination mit Methotrexat.

ZVT für Teilanwendungsgebiet A2:

Der Wechsel auf ein anderes bDMARD (Etanercept oder Adalimumab oder Infliximab oder Golimumab) ggf. in Kombination mit Methotrexat.

Der pU folgt der Festlegung der ZVT durch den G-BA. Für weitere Details zur Festlegung der ZVT siehe Modul 3A, Abschnitt 3.1.2.

Fragestellung

Ziel des vorliegenden Moduls 4A ist die Bewertung des Zusatznutzens von Ixekizumab (Intervention) zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit aktiver PsA (Patientenpopulation),

- A1) die unzureichend auf eine vorherige Therapie mit DMARD angesprochen haben (**Teilanwendungsgebiet A1**) bzw.
- A2) die unzureichend auf eine vorherige Therapie mit bDMARD angesprochen haben (**Teilanwendungsgebiet A2)**,

gegenüber der jeweiligen ZVT.

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

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

Im vorliegenden Dossier lehnt sich die Klassifizierung der DMARD in konventionelle synthetische (csDMARD), zielgerichtete synthetische (tsDMARD) sowie biologische DMARD (bDMARD) an die von Smolen et al. erarbeitete Nomenklatur an [5].

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.

Patientenpopulation (Indikation)

Entsprechend der Zulassungserweiterung umfasst die Zielpopulation erwachsene Patienten mit aktiver PsA, die unzureichend auf eine oder mehrere DMARD angesprochen oder diese nicht vertragen haben [1].

Die Zielpopulation wurde unterteilt in die Teilanwendungsgebiete A1 und A2 (siehe Abschnitt 4.2.1).

Vortherapie

Entsprechend der vom G-BA vorgenommenen Aufteilung der Zielpopulation in zwei Teilanwendungsgebiete wurde geprüft, ob ein unzureichendes Ansprechen auf eine vorherige Therapie mit (cs)DMARD (Teilanwendungsgebiet A1) bzw. ein unzureichendes Ansprechen auf eine vorherige Therapie mit bDMARD (Teilanwendungsgebiet A2) vorlag.

Intervention

Zu bewerten ist die Behandlung mit Ixekizumab, allein oder in Kombination mit Methotrexat, laut Zulassung [1].

Die empfohlene Dosis beträgt 160 mg mittels subkutaner Injektion (zwei 80 mg Injektionen) in Woche 0, gefolgt von 80 mg (eine Injektion) alle vier Wochen. Für Patienten mit PsA mit assoziierter mittelschwerer bis schwerer Psoriasis wird das gleiche Dosierungsschema wie für

Plaque-Psoriasis empfohlen, d.h. alle zwei Wochen bis Woche 12, und daran anschließend vierwöchentlich.

Für die Nutzenbewertung wurden nur solche Studien als geeignet betrachtet, in denen Ixekizumab gemäß den Angaben der Fachinformation verabreicht wurde [1]: Wie zuvor beschrieben, ist während der ersten zwölf Wochen nach Beginn der Therapie Ixekizumab je nach Ausprägung der psoriatischen Hautbeteiligung in unterschiedlichen Dosierungsintervallen zu verabreichen: Patienten ohne assoziierte mittelschwere bis schwere Psoriasis wenden Ixekizumab alle vier Wochen, Patienten mit assoziierter mittelschwerer bis schwerer Psoriasis wenden Ixekizumab alle zwei Wochen an; nach Woche 12 erfolgt die Anwendung für alle Patienten alle vier Wochen.

Vergleichstherapie

Im Rahmen des Beratungsgesprächs gemäß §8 Absatz 1 AM-NutzenV am 8. Januar 2015 bzw. der übermittelten Information über eine Änderung der ZVT benannte der G-BA folgende ZVT für Patienten im Teilanwendungsgebiet A1 [3, 4]:

> ein TNF-α-Hemmer (Etanercept oder Adalimumab oder Infliximab oder Golimumab) ggf. in Kombination mit Methotrexat.

Für Patienten im Teilanwendungsgebiet A2 benannte der G-BA den Wechsel auf ein anderes bDMARD (Etanercept oder Adalimumab oder Infliximab oder Golimumab) als ZVT.

Hierbei ist zu beachten, dass die vom G-BA festgelegten ZVT Golimumab und Infliximab entweder als Monotherapie oder in Kombination mit Methotrexat anzuwenden sind [6-8]; für Adalimumab und Etanercept liegt diesbezüglich keine Einschränkung vor [9, 10].

Für die Nutzenbewertung wurden nur solche Studien als geeignet betrachtet, in denen die ZVT gemäß den Angaben in der jeweiligen Fachinformation verabreicht wurden.

Zielgrößen/Endpunkte

Gemäß §3 Absatz 1 des 5. Kapitels der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA (Stand: 21. Juli 2016), besteht der Nutzen eines Arzneimittels in seinem patientenrelevanten therapeutischen Effekt, vor allem in der Verbesserung des Gesundheitszustands, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verlängerung des Überlebens, Verringerung von Nebenwirkungen oder Verbesserung der Lebensqualität [11].

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 zu mindestens einem patientenrelevanten Endpunkt zu den Zielgrößen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogener Lebensqualität oder Sicherheit berichten.

Studientyp (Design)

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

Gemäß IQWiG Methodenpapier sind RCT der Goldstandard bei der Bewertung medikamentöser und nichtmedikamentöser Interventionen [12].

Das vorliegende Anwendungsgebiet 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 berücksichtigt.

Studiendauer

Es wurde dem chronischen Charakter der Erkrankung Rechnung getragen, indem nur Studien mit einer geplanten Gesamtbehandlungsdauer von mindestens 24 Wochen berücksichtigt wurden.

Publikationstyp

Publikationen, die keine hinreichenden Informationen bzw. keine relevante Zusatzinformation liefern, wurden von der Nutzenbewertung ausgeschlossen.

Die Ein- und Ausschlusskriterien werden in Tabelle 4-2 zusammengefasst dargestellt.

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

	Einschlusskriterien	**E**	**Ausschlusskriterien**	**A**
Patienten-population	Erwachsene Patienten mit aktiver PsA	1	Andere Patientenpopulationen	1
Vortherapie	Teilanwendungsgebiet A1 unzureichendes Ansprechen auf DMARD (csDMARD oder Apremilast) bzw. Unverträglichkeit gegenüber diesen. Teilanwendungsgebiet A2 unzureichendes Ansprechen auf eine vorherige Therapie mit bDMARD bzw. Unverträglichkeit gegenüber diesen.	2	DMARD-naive Patienten	2
Intervention	Ixekizumab laut Zulassung.	3	Andere Intervention, andere Kombinationen oder abweichende Dosierungen.	3

	Einschlusskriterien	E	Ausschlusskriterien	A
Vergleichs-therapie	Ein TNF-α-Hemmer (Etanercept oder Adalimumab oder Infliximab oder Golimumab) ggf. in Kombination mit Methotrexat für Teilanwendungsgebiet A1 bzw. Wechsel auf ein anderes bDMARD für Teilanwendungsgebiet A2. Vergleichstherapie laut Zulassung.	4	Andere Vergleichstherapie.	4
Endpunkte	Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt zu den Zielgrößen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität oder zur Sicherheit.	5	Keine Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten werden berichtet.	5
Studientyp	Randomisierte, kontrollierte klinische Studien.	6	Nicht randomisierte Studien, Case Reports.	6
Studiendauer	Mindestens 24 Wochen.	7	Weniger als 24 Wochen.	7
Publikationstyp	Vollpublikation, Studienbericht oder Registereintrag verfügbar, das den Kriterien des CONSORT-Statements genügende und für die Nutzenbewertung relevante Primärdaten enthält.	8	Review-Artikel, Conference Abstracts. Keine Vollpublikation oder Bericht verfügbar oder es werden keine zusätzlichen Informationen dargestellt.	8
A: Ausschlusskriterium; bDMARD: Biologisches (biological) DMARD; CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; DMARD: Disease Modifying Anti-Rheumatic Drug; E: Einschlusskriterium; PsA: Psoriasis-Arthritis; TNF-α: Tumornekrosefaktor-alpha.				

4.2.3 Informationsbeschaffung

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

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

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

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

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

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

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

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

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

- MEDLINE®
- EMBASE®
- 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® und EMBASE® auf drei Blöcken (Intervention,

Indikation und Studientyp). Für die Datenbank CENTRAL wurde die Suche nur basierend auf der Intervention und der Indikation durchgeführt.

Die Datenbank MEDLINE® wurde über die Suchoberfläche PubMed (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed), die Datenbank EMBASE® über die Suchoberfläche OvidSP (https://ovidsp.ovid.com/), die Datenbank CENTRAL über die Suchoberfläche der Cochrane Library des Wiley Verlages (The Cochrane Library: http://onlinelibrary.wiley.com/cochranelibrary/search/) abgefragt.

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 27. November 2017 durchgeführt. Es wurden keine Sprach- oder Jahreseinschränkungen vorgenommen.

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

4.2.3.3 Suche in Studienregistern

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

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

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

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern clinicaltrials.gov (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu), Klinische Prüfungen PharmNet.Bund (http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm) sowie über das International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal, Suchportal der WHO: http://apps.who.int/trialsearch/) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden. Die Suche in Studienregistern anderer pharmazeutischer Unternehmer 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 0 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 28. November 2017 bzw. 06. Dezember 2017 ohne zeitliche Einschränkung. Die detaillierten Suchstrategien finden 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 Rechercheschritte. 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 (Titel und Abstract) 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 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. 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

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.

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)[1]. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-[2] bzw. STROBE-Statements[3] 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.

In der vorliegenden Nutzenbewertung wurde die in Abschnitt 4.3.1.1.4 für das Teilanwendungsgebiet A1 als relevant identifizierte RHAP Studie auf Basis der Angaben des SAP, des CSP und des CSR sowie weiterführender Analysen beschrieben [13-16]. Informationen hinsichtlich des Studiendesigns und der Ergebnisse wurden extrahiert und in den vorgesehenen Tabellen und Abschnitten des Dossiers dokumentiert.

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

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

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

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

---

[1] Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ 2010; 340: c332.
[2] Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. Am J Publ Health 2004; 94(3): 361-366.
[3] Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. Ann Intern Med 2007; 147(8): 573-577.

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 im Teilanwendungsgebiet A1 als relevant identifizierte RHAP Studie (siehe Abschnitt 4.3.1.1.4) wurde bezüglich Dauer, Patientenfluss, Ort und Zeitraum der Durchführung sowie der primären und sekundären Endpunkte beschrieben. Darüber hinaus wurden die in der RHAP Studie eingesetzten Therapien (Ixekizumab, Adalimumab) dargestellt.

Für Details des Designs der RHAP 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 PsA Erkrankung
- DAS28-CRP Score
- PASI Score
- Prozentualer Anteil betroffener Körperoberfläche (BSA)
- DLQI Total Score
- csDMARD-Kombinationstherapie
- Vor Randomisierung abgebrochene bzw. abgeschlossene csDMARD-Therapie

Interventionen

Adalimumab wurde aus der Liste des G-BA mit möglichen ZVT für die vorliegende Nutzenbewertung ausgewählt. Die Konformität des Einsatzes von Adalimumab in der RCT mit den Anforderungen der Fachinformation [9] wird in Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben.

Patientenrelevante Outcomes / Endpunkte

Das klinische Bild der PsA ist mannigfaltig und umfasst entzündliche Veränderungen der Gelenke, Wirbelsäule, Sehnen- sowie Bandstrukturen, zugehöriger Weichteile und in den meisten Fällen auch des Haut- bzw. Nagelgewebes [17]. Die Folgen der artikulären Krankheitsmanifestation sind Bewegungs- und Funktionseinschränkungen, welche gemeinsam mit dem psoriatischen Befall von Haut und Nägeln oftmals mit einer stark beeinträchtigten Lebensqualität einhergehen [18].

Aufgrund des heterogenen Krankheitsbilds und der vielfältigen Implikationen für die betroffenen Patienten ist die Erfassung des Gesamtbilds der Erkrankung eine große methodische Herausforderung. Ein Zusammenschluss von Patienten und Ärzten in OMERACT verständigte sich auf einen Satz grundsätzlich zu erhebender Outcomes; hierzu gehören die Krankheitsaktivität bezogen auf das muskuloskelettale sowie das Haut-Organsystem, die Schmerzen, globale Funktionsfähigkeit, Fatigue, gesundheitsbezogene Lebensqualität und systemische Inflammation [19].

Die Variablen für verschiedene Domänen bzw. Manifestationen der PsA Erkrankung werden mittels entsprechender Messinstrumente einzeln erhoben, sie werden aber auch in zusammengesetzten Endpunkten integriert (z.B. im ACR 70-Ansprechen, MDA und DAS28-CRP). Die zusammengesetzten Endpunkte zeigen das Ausmaß der Krankheitsaktivität und des therapeutischen Ansprechens an und bilden durch die Integration der Einzelvariablen die Erkrankung in ihrer Gesamtheit umfassender ab als die Einzelvariablen. In der Regel weisen sie auch eine höhere Sensitivität für Veränderungen im Verlauf der Therapie auf [20].

Einige der in der PsA verwendeten zusammengesetzten Endpunkte, allen voran das ACR-Ansprechen, wurden ursprünglich in der rheumatoiden Arthritis entwickelt.

Die Wahl der Messinstrumente und zugehörigen Endpunkte im klinischen Entwicklungsprogramm von Ixekizumab in der PsA richtete sich nach den regulatorischen Leitlinien und orientierte sich an den Empfehlungen von EULAR und GRAPPA [18, 21, 22].

Die nachfolgend gelisteten Outcomes werden im vorliegenden Modul 4A für die Nutzenbewertung herangezogen (mit Sternchen sind zusammengesetzte Endpunkte gekennzeichnet; in der Klammer ist das jeweilige Messinstrument angegeben) – die zugehörigen Endpunkte zur Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens sowie ergänzende Endpunkte sind in Tabelle 4-17 zusammengefasst.

Mortalität

- Gesamtmortalität

Morbidität

- Verbesserung der Gelenksymptomatik (ACR 70-Ansprechen*)
- Krankheitsaktivität Gelenke (Disease Activity Score – C-reactive Protein [DAS28- CRP]*)
- Minimale Krankheitsaktivität PsA ($MDA_{sPGA/PASI}$*)
- Druckschmerzhafte bzw. geschwollene Gelenke (Tender Joint Count [TJC] bzw. Swollen Joint Count [SJC])
- Enthesitis - Leeds Enthesitis Index (LEI)
- Daktylitis - Leeds Dactylitis Index-Basic (LDI-B)
- Gelenkschmerzen (Patient Assessment of Pain [PAP VAS])
- Fatigue (Fatique Severity Numeric Rating Scale [Fatigue NRS])
- Körperlicher Funktionsstatus (Health Assessment Questionnaire-Disability Index [HAQ-DI])
- Krankheitsaktivität gemäß Patient (Patient’s Global Assessment of Disease Activity [PatGA VAS])
- Krankheitsaktivität Spondylitis Ankylosans (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index [BASDAI])
- Hautsymptomatik (Psoriasis Area and Severity Index [PASI])

- Psoriatischer Fingernagelbefall (Nail Psoriasis Severity Index [NAPSI])
- Gesundheitszustand (EuroQoL-5 Dimensions visuelle Analogskala [EQ-5D VAS])

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

- Generische gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36)
- Krankheitsspezifische Lebensqualität (Dermatology Life Quality Index [DLQI])

Sicherheit

- Jegliche (schwerwiegende) unerwünschte Ereignisse
- Abbruch der Behandlung wegen unerwünschter Ereignisse
- Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse nach SOC

Erläuterung zu Endpunkten, den verwendeten Messinstrumenten sowie zur Patientenrelevanz

Im Folgenden werden die Messinstrumente, Variablen, Einzelendpunkte und zusammengesetzten Endpunkte sowie die Patientenrelevanz der entsprechenden Endpunkte im Kontext der PsA beschrieben. Generell beschreibt der Begriff der Patientenrelevanz „wie eine Patientin oder ein Patient fühlt, ihre oder seine Funktionen und Aktivitäten wahrnehmen kann oder ob sie oder er überlebt“ [12].

Mortalität

Die Gesamtmortalität ist sowohl durch den G-BA als auch das IQWiG als patientenrelevanter Endpunkt bei der Nutzenbewertung von medikamentösen Interventionen akzeptiert [11, 12]. Bei der PsA handelt es sich um eine chronisch progrediente Erkrankung. Die Bedeutung des Endpunkts Gesamtmortalität ist für diese Nutzenbewertung als gering anzusehen.

Morbidität

Zunächst werden die in der vorliegenden Nutzenbewertung dargestellten zusammengesetzten Endpunkte, daran anschließend die Einzelendpunkte beschrieben.

Die zusammengesetzten Endpunkte weisen gemeinsame Schnittmengen von Variablen auf, wobei der Fokus der jeweiligen zusammengesetzten Endpunkte auf unterschiedlichen Outcomes liegt. Tabelle 4-3 zeigt eine Übersicht der im vorliegenden Dossier dargestellten zusammengesetzten Endpunkte und den jeweils enthaltenen Variablen.

Tabelle 4-3: Übersicht der zusammengesetzten Endpunkte

Zusammen-gesetzter Endpunkt	**TJC/ SJC**	**PAP VAS**	**HAQ-DI**	**PatGA VAS**	**PhGA**	**CRP**	**PASI/ BSA**	**LEI**
ACR	x	x	x	x	x	x		
DAS28-CRP	x			x		x		
MDA	x	x	x	x			x	x

ACR: American College of Rheumatology; BSA: Body Surface Area; CRP: c-reaktives Protein; DAS28-CRP: Disease Activity Score – C reactive Protein; HAQ-DI: Health Assessment Questionnaire-Disability Index; LEI: Leeds Enthesitis Index; MDA: Minimal Disease Activity; PAP VAS: Patient Assessment of Pain visuelle Analogskala; PhGA VAS: Physician's Global Assessment of Disease Activity visuelle Analogskala; PASI Psoriasis Area Severity Index; PatGA VAS: Patient's Global Assessment of Disease Activity visuelle Analogskala; SJC: Swollen Joint Count; TJC: Tender Joint Count.

Verbesserung der Gelenksymptomatik – ACR 70

Die Erhebung der Verbesserung der Gelenksymptomatik basierend auf den ACR-Ansprechkriterien wird in der regulatorischen Leitlinie des Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) im Rahmen der Prüfung von Arzneimitteln in der PsA empfohlen [22]. Hier wird das sogenannte ACR 20-Ansprechkriterium (entsprechend einer 20%igen Verbesserung der Gelenksymptomatik, siehe auch folgender Absatz) als primärer Endpunkt vorgeschlagen. Darüber hinaus werden eine 50%ige und 70%ige Verbesserung (ACR 50 bzw. ACR 70) als sekundäre Endpunkte von den regulatorischen Behörden unterstützt [22].

Die ACR-Ansprechkriterien wurden ursprünglich in der rheumatoiden Arthritis entwickelt und dienen der Messung der Schwere bzw. Verbesserung der Gelenksymptomatik. Sie setzen sich aus körperlicher Untersuchung, Patienten-berichteten Outcomes und Labortests zusammen. Folgende sechs Variablen sind im ACR enthalten:

- Anzahl der geschwollenen und druckschmerzhaften Gelenke erhoben mittels 66/68 Joint-Count
- Körperlicher Funktionsstatus erhoben mittels HAQ-DI
- Gelenkschmerzen erhoben mittels PAP VAS
- Krankheitsaktivität gemäß Arzt erhoben mittels PhGA VAS
- Krankheitsaktivität gemäß Patient erhoben mittels PatGA VAS
- C-reaktives Protein (CRP) (mg/L) bestimmt mittels Standardmethoden, z.B. ELISA

Das ACR-Ansprechen bezieht sich also auf die muskuloskelettalen Anzeichen und Symptome mit Ausnahme der Enthesitis, Daktylitis und axiale Manifestationsform.

Ein sogenanntes ACR 20-Ansprechen ist definiert als mindestens 20%ige Verbesserung in der Anzahl der druckschmerzhaften und der geschwollenen Gelenke sowie eine jeweils mindestens 20%ige Verbesserung in mindestens drei der verbleibenden fünf Variablen, also HAQ-DI, PAP VAS, PhGA VAS, PatGA VAS und CRP. Gleichermaßen wird bei einem ACR 50- und 70-Ansprechen, unter Anhebung des entsprechenden Prozentsatzes der Verbesserung, vorgegangen.

Gemäß den Empfehlungen nach EULAR und GRAPPA bestehen die Behandlungsziele für Patienten mit PsA in der größtmöglichen Reduktion der Krankheitsaktivität in allen Domänen der Erkrankung [18, 21]. Ein ACR 70-Ansprechen scheint demnach eher ein Erreichen dieser Behandlungsziele widerzuspiegeln als das ACR 20- und ACR 50-Ansprechen. Aus diesem Grund wird in der vorliegenden Nutzenbewertung die Auswertung des ACR 70-Ansprechens herangezogen.

Details des zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogenen Endpunkts ermittelt anhand des ACR finden sich in Tabelle 4-21.

Die Patientenrelevanz des ACR 70-Ansprechens ist durch die Abdeckung bestimmter, von Patienten priorisierten Outcomes [19] einschließlich der Krankheitsaktivität bezogen auf das muskuloskelettale Organsystem, der Schmerzen, globalen Funktionsfähigkeit und der systemischen Inflammation sowie des Erreichens einer größtmöglichen Reduktion bzw. Verbesserung in diesen Outcomes gegeben.

Krankheitsaktivität Gelenke – Disease Activity Score – C-reactive Protein (DAS28-CRP)

Der auf den EULAR-Kriterien basierende DAS28-CRP ist ein in der rheumatoiden Arthritis validierter, zusammengesetzter Score zur Bewertung der Ausprägung und des Verlaufs der Krankheitsaktivität mit Fokus auf die Gelenke [23-26].

Der DAS28-CRP besteht aus den folgenden Variablen [27]:

- Anzahl der druckschmerzhaften und geschwollenen Gelenke erhoben mittels 28/28 Joint-Count
- Krankheitsaktivität gemäß Patient erhoben mittels PatGA VAS
- C-reaktives Protein (CRP) (mg/L) bestimmt mittels Standardmethoden, z.B. ELISA

Bei den zu untersuchenden Gelenken handelt es sich jeweils um die beiden Schulter-, Ellbogen-, Hand-, Knie- und Interphalangealgelenke der Daumen sowie um zehn Metakarpophalangeal- und acht proximale Interphalangealgelenke.

Der DAS28-CRP Score wird anhand der folgenden Formel berechnet [28]:

$$\text{DAS28-CRP}=0{,}56\times\sqrt{\text{TJC28}}+0{,}28\times\sqrt{\text{SJC28}}+0{,}36\times\left(\text{In}(\text{CRP}+1)\right)+0{,}014\times(\text{PatGA VAS})+0{,}96$$

Da für CRP keine festen Unter- und Obergrenzen existieren, kann die (min-max) Spanne des DAS28-CRP nicht exakt angegeben werden; der DAS28-CRP Score bewegt sich zwischen ca. 1-9,4. Generell zeigen höhere Werte eine höhere Krankheitsaktivität an.

In der PsA etablierte und validierte Schwellenwerte für die Feststellung eines Ansprechens anhand des DAS28-CRP existieren bislang nicht, auch wenn es erste Ansätze gibt, entsprechende Schwellenwerte zu bestimmen [29]. Daher wurden im vorliegenden Nutzendossier standardisierte Mittelwertdifferenzen in Form des Hedges´ g herangezogen.

Details des zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogenen Endpunkts ermittelt anhand des DAS28-CRP finden sich in Tabelle 4-24.

Auch hinsichtlich des DAS28-CRP ist die Patientenrelevanz durch die Abdeckung der von Patienten priorisierten Outcomes [19] einschließlich der Krankheitsaktivität bezogen auf das muskuloskelettale Organsystem und der systemischen Inflammation sowie der Verbesserung in diesen Outcomes gegeben.

Minimale Krankheitsaktivität PsA – Minimum Disease Activity (MDA)

Die Kriterien für eine minimale Krankheitsaktivität (MDA) wurden spezifisch für die PsA entwickelt und berücksichtigen neben der muskuloskelettalen Krankheitsmanifestation auch die psoriatische Hautbeteiligung.

Eine MDA wird anhand der nachfolgenden sieben Variablen bestimmt. Per Definition liegt bei Erfüllung von mindestens fünf der sieben Kriterien eine MDA vor:

- Anzahl der druckschmerzhaften Gelenke erhoben mittels TJC68 ≤ 1
- Anzahl der geschwollenen Gelenke erhoben mittels SJC66 ≤ 1
- Hautsymptomatik erhoben mittels PASI ≤ 1 bzw. sPGA (0,1) oder BSA ≤ 3
- Gelenkschmerzen erhoben mittels PAP VAS ≤ 15 mm
- Krankheitsaktivität gemäß Patient erhoben mittels PatGA VAS ≤ 20 mm
- Körperlicher Funktionsstatus erhoben mittels HAQ-DI ≤ 0,5
- Anzahl inflammatorischer Enthesiden ≤1 ermittelt anhand des LEI

Im Vergleich zum ACR-Ansprechen, welches eine relative Verbesserung gegenüber einem zurückliegenden Zeitpunkt anzeigt, stellt die MDA eine statische Messung der Krankheitsaktivität zu einem bestimmten Zeitpunkt dar.

Fünf erfüllte Kriterien stellen den konventionellen Schwellenwert für das Vorliegen einer MDA dar. Die MDA ist validiert und zeigt Änderungen in der Krankheitsaktivität mit hoher Sensitivität an. Beobachtungs- und interventionelle Studien ergaben zudem, dass das Erreichen

einer MDA prädiktiv für eine starke Verbesserung von Anzeichen und Symptomen, für eine Reduktion der radiografisch feststellbaren Progression und für eine langanhaltende Verbesserung der physischen Funktionsfähigkeit ist [30-32].

Das Erreichen einer MDA wird als Therapieziel in der PsA diskutiert [18]. Die Bestimmung einer MDA ist im medizinischen Versorgungsalltag relativ gut umsetzbar.

Im vorliegenden Dossier wird das Erreichen einer MDA für die Nutzenbewertung berücksichtigt. Details zur MDA finden sich in Tabelle 4-27.

Die Patientenrelevanz der MDA ist gegeben, da sie mit den übergeordneten Therapiezielen nach EULAR und GRAPPA übereinstimmt und die wesentlichen Outcomes aus Sicht der Patienten und Ärzte abdeckt [19].

Druckschmerzhafte Gelenke und geschwollene Gelenke - Tender Joint Count / Swollen Joint Count

Die Entzündung der Gelenke und die damit assoziierte Schwellung (Synovitis) und Druckschmerzhaftigkeit sind charakteristische Merkmale der PsA [17].

Die Ermittlung der Anzahl der von Schwellung bzw. Druckschmerzen betroffenen Gelenke gilt als geeignete Messmethode zur Gelenksymptomatik in der PsA, allen voran der sogenannte 66/68 Joint-Count [33, 34]. Der 66/68 Joint-Count ist Bestandteil einer Vielzahl zusammengesetzter Endpunkte (siehe vorheriger Abschnitt).

Beim 66/68 Joint-Count werden 66 Gelenke auf Schwellung und 68 Gelenke auf Druckschmerzempfindlichkeit untersucht. Für die Beurteilung der Druckschmerzempfindlichkeit und Schwellung werden jeweils dieselben Gelenke einbezogen. Ausnahme sind die beiden Hüftgelenke, die nur auf Druckschmerzempfindlichkeit untersucht werden, da sie konstitutionsbedingt nicht bei jedem Menschen im Hinblick auf Schwellung beurteilt werden können.

Die zu untersuchenden Gelenke sind über den gesamten Körper verteilt; hierzu gehören u. a. das Kiefer-, Sternoklavikulär-, Schultereck-, Schulter-, Ellenbogen-, Hand-, Daumengrund-, Fingermittel-, Fingerend-, Hüft-, Knie-, Knöchel- sowie Großzehengrundgelenk und die distalen Interphalangealgelenke der Füße sowie der Tarsus.

Mittels einer 2-Punkte-Skala wird das Vorhandensein eines Druckschmerzes bzw. einer Schwellung des jeweiligen Gelenks ermittelt:

- 0 Punkte: Kein Druckschmerz bzw. keine Schwellung vorhanden
- 1 Punkt: Druckschmerz bzw. Schwellung vorhanden

Für die Nutzenbewertung wird die Veränderung der Anzahl der druckschmerzhaften bzw. geschwollenen Gelenke ggü. Baseline einschließlich standardisierter Mittelwertdifferenz in Form des Hedges´ g herangezogen.

Weitere Details zu den zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogenen Endpunkten ermittelt anhand des 66/68 Joint-Counts finden sich in Tabelle 4-30.

Die Veränderung der Anzahl der druckschmerzhaften bzw. geschwollenen Gelenke ist als patientenrelevant zu werten, da dieser Endpunkt einen für die Patienten als wichtig erachtetes Outcome in der PsA adressiert - die Krankheitsaktivität bezogen auf die periphere Arthritis [19].

Enthesitis - Leeds Enthesitis Index (LEI)

Die Enthesitis ist ein Leitsymptom der PsA [35, 36].

Der LEI wurde speziell für die PsA entwickelt, und ist ein verlässliches und sensitives Messinstrument für die klinische Beurteilung des Ausmaßes einer Enthesitis [37]. Er wird auch vom G-BA als geeignetes Messinstrument für die Erhebung der Enthesitis in der PsA betrachtet [38].

Anhand des LEI wird die Druckschmerzempfindlichkeit an sechs gelenknahen Sehnenansatzpunkten bewertet: hierzu gehören (jeweils links -und rechtsseitig) der laterale Epikondylus, der mediale Femurkondylus und die Achilles-Sehne. Der Druckschmerz wird anhand einer körperlichen Untersuchung abgefragt und mit entweder 0 (Druckschmerz nicht vorhanden) oder 1 (Druckschmerz vorhanden) für die jeweilige Körperstelle bewertet. Der Score kann Werte zwischen 0 und 6 annehmen, wobei höhere Werte eine höhere Enthesitis-Beteiligung anzeigen.

Im vorliegenden Dossier wird die Ausheilung der Enthesitis, d.h. das Erreichen eines LEI Scores von 0, für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogen. Dies stellt die strengst mögliche Operationalisierung für diesen Outcome dar.

Weitere Details zu dem zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogenen und zu ergänzenden Endpunkten anhand des LEI finden sich in Tabelle 4-33.

Die Patientenrelevanz der Ausheilung der Enthesitis ist gegeben, da sie mit den übergeordneten Therapiezielen nach EULAR und GRAPPA [18, 21] übereinstimmt und ein wesentliches Outcome aus Sicht der Patienten und Ärzte abdeckt. [19]. Die Verwendung des LEI in der PsA wird auch vom G-BA empfohlen [38].

Daktylitis - Leeds Dactylitis Index-Basic (LDI-B)

Zusätzlich zur Arthritis tritt bei Patienten mit PsA häufig auch eine mit Schmerzen einhergehende Daktylitis auf [35].

Der LDI-B ist ein validiertes Messinstrument zur Beurteilung einer Daktylitis [39]. Der G-BA erkennt die Validität, Sensitivität und Zuverlässigkeit dieses Messinstruments in der PsA an [38].

Der LDI-B misst den Schweregrad der Daktylitis, indem der Umfang jedes betroffenen Fingers/Zehs in das Verhältnis zum Umfang des jeweiligen nicht-betroffenen Fingers/Zehs auf

der gegenüberliegenden Körperseite gesetzt wird. Dieses Verhältnis wird anschließend mit einem Score für Druckschmerz von entweder 0 (Druckschmerz nicht vorhanden) oder 1 (Druckschmerz vorhanden) für den jeweils betroffenen Finger/Zeh multipliziert. Je höher der LDI-B Score, desto höher ist der Schweregrad der Daktylitis.

Im vorliegenden Dossier wird die Ausheilung der Daktylitis, d.h. das Erreichen eines LDI-B Scores von 0, für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogen. Dies stellt die strengst mögliche Operationalisierung für diesen Outcome dar.

Weitere Details zu dem zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogenen und zu ergänzenden Endpunkten anhand des LDI-B finden sich in Tabelle 4-37.

Die Patientenrelevanz der Ausheilung der Daktylitis ist gegeben, da sie mit den übergeordneten Therapiezielen nach EULAR und GRAPPA [18, 21] übereinstimmt und ein wesentliches Outcome aus Sicht der Patienten und Ärzte abbildet [19].

Gelenkschmerzen - Patient Assessment of Pain (PAP VAS)

Gelenkschmerzen gehören zu den Kardinalsymptomen in der PsA und haben vielfältige Auswirkungen auf die Funktionsfähigkeit und gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patienten.

Die PAP VAS dient der Selbstbeurteilung der Gelenkschmerzen durch den Patienten auf einer 100-mm visuellen Analogskala. Ein Wert von 0 mm zeigt keine Schmerzen und ein Wert von 100 mm die stärksten vorstellbaren Schmerzen an. Die PAP VAS ist Bestandteil einer Vielzahl zusammengesetzter Endpunkte (siehe vorherige Abschnitte).

In der PsA liegt bislang keine hinreichend validierte und etablierte MID für die PAP VAS vor. Im vorliegenden Dossier wird daher die standardisierte Mittelwertdifferenz in Form des Hedges´ g herangezogen.

Details zum für die Nutzenableitung herangezogenen Endpunkt ermittelt anhand der PAP VAS finden sich in Tabelle 4-40.

Endpunkte zu Schmerzen sind per se patientenrelevant und werden auch als solche vom G-BA anerkannt [4].

Fatigue – Fatigue Severity Numeric Rating Scale (NRS)

Die systemisch-entzündliche PsA Erkrankung wirkt sich nicht nur auf Gelenke, Wirbelsäule, Enthesen, Haut bzw. Nägel aus, sondern kann auch weitere Organsysteme betreffen [40]. So kann die Fatigue eine Folge der pathophysiologischen, systemischen Entzündungsreaktion sein. Die Folgen der Fatigue sind eine Verringerung der physischen und mentalen Leistungsfähigkeit und der Lebensqualität [41].

Die Fatigue Severity NRS ist ein Fragebogen zur Selbstbeurteilung der Fatigue durch den Patienten auf einer 11-Punkte-Bewertungsskala. Ein Wert von 0 zeigt keine Fatigue und ein

Wert von 10 die stärkste vorstellbare Fatigue an. Dieses Messinstrument wurde speziell für die RHAP Studie entwickelt.

Aufgrund des Fehlens einer validierten MID in der PsA wurden im vorliegenden Nutzendossier standardisierte Mittelwertdifferenzen in Form des Hedges´ g herangezogen.

Details zum für die Nutzenableitung herangezogenen Endpunkt ermittelt anhand der Fatigue NRS finden sich in Tabelle 4-44.

Endpunkte zur Fatigue sind patientenrelevant, da sie ein für PsA Patienten wesentliches Outcome abbilden [19]. Auch vom G-BA werden Endpunkte zur Fatigue als patientenrelevant anerkannt [4].

Körperlicher Funktionsstatus - Health Assessment Questionnaire-Disability Index (HAQ-DI)

Patienten mit PsA erfahren aufgrund der entzündlichen Veränderung der Gelenke, Sehnen und Bandstrukturen signifikante Einschränkungen bei alltäglichen körperlichen Aktivitäten, wie z.B. beim Treppensteigen oder Heben von Gegenständen oder gar beim Beugen oder sich selbst Anziehen [42]

Der Health Assessment Questionnaire-Disability Index (HAQ-DI) ist ein validierter und in der PsA etablierter Patientenfragebogen, der krankheitsassoziierte Einschränkungen bezogen auf den körperlichen Funktionsstatus erfasst [43, 44]. Der HAQ-DI findet sich auch als Bestandteil in einigen zusammengesetzten Endpunkten wieder (siehe vorherige Abschnitte).

Der HAQ-DI besteht aus den folgenden acht Domänen:

- Anziehen/Ankleiden und Körperpflege
- Aufstehen
- Essen
- Gehen
- Hygiene
- Erreichbarkeit von Gegenständen
- Greifen
- Allgemeine tägliche Aktivitäten

Die Bewertung der einzelnen Domänen erfolgt jeweils mittels einer 4-Punkte Likert Skala (0 = ohne Schwierigkeiten, 1 = mit einigen Schwierigkeiten, 2 = mit vielen Schwierigkeiten, 3 = unfähig zur Durchführung); die Punktzahl wird über die acht Domänen aufaddiert und durch die Anzahl der beantworteten Domänen geteilt. Es müssen mindestens sechs der acht

Domänen durch den Patienten beantwortet werden, um die Auswertbarkeit des Fragebogens sicherzustellen.

In Ergänzung zu den acht Domänen werden die Verwendung von speziellen Hilfsmitteln oder Vorrichtungen und/oder der Bedarf an Unterstützung durch eine andere Person bei der Durchführung abgefragt; diese Bewertungen fließen als modifizierender Faktor in die Berechnung des Indexwerts ein.

Die Spanne des HAQ-DI reicht von 0 bis 3, wobei ein niedrigerer Wert einen besseren körperlichen Funktionsstatus bzw. eine Abnahme des Wertes eine Verbesserung des körperlichen Funktionsstatus anzeigt. Eine Verbesserung im HAQ-DI um ≥ 0,35 wurde in der PsA als validierter, klinisch relevanter Schwellenwert ermittelt [45, 46].

Im vorliegenden Dossier wird die Verbesserung des körperlichen Funktionsstatus, d.h. die Verbesserung im HAQ-DI Score ≥ 0,35, für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.

Details zu ergänzenden und zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogenen Endpunkten ermittelt anhand des HAQ-DI finden sich in Tabelle 4-48.

Die Patientenrelevanz der Verbesserung des körperlichen Funktionsstatus ist gegeben, da dieser Endpunkt ein wesentliches Outcome aus Sicht der Patienten und Ärzte abbildet [19]. Endpunkte zum Funktionsstatus respektive Funktionseinschränkungen werden auch vom G-BA als patientenrelevant anerkannt [4].

Krankheitsaktivität gemäß Patient - Patient's Global Assessment of Disease Activity (PatGA VAS)

Die PatGA VAS misst die globale Einschätzung der Krankheitsaktivität durch den Patienten mittels eines Items. Hierbei bezieht sich die Frage auf alle Domänen der Erkrankung, umfasst also sowohl das muskuloskelettale als auch das Haut- und Nagel-Organsystem [47].

Die Krankheitsaktivität wird auf einer 100-mm visuellen Analogskala erfasst, wobei ein Wert von 0 mm keine Krankheitsaktivität und ein Wert von 100 mm eine maximal vorstellbare Krankheitsaktivität anzeigt.

In der PsA liegt bislang keine hinreichend validierte und etablierte MID für die PatGA VAS vor, entsprechend wird für die Nutzenbewertung die standardisierte Mittelwertdifferenz in Form des Hedges´ g herangezogen

Details des zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogenen Endpunkts ermittelt anhand der PatGA VAS finden sich in Tabelle 4-52.

Die Patientenrelevanz der Verbesserung der Krankheitsaktivität gemäß Patienten ist gegeben, da dieser Endpunkt ein wesentliches Outcome aus Sicht der Patienten und Ärzte abbildet [19].

Krankheitsaktivität gemäß Prüfarzt - Physician's Global Assessment of Disease Activity (PhGA VAS)

Die PhGA VAS misst die globale Einschätzung der Krankheitsaktivität durch den Prüfarzt mittels eines Items auf einer 100-mm visuellen Analogskala, wobei ein Wert von 0 mm keine Krankheitsaktivität und ein Wert von 100 mm eine maximal vorstellbare Krankheitsaktivität anzeigt.

Die PhGA VAS ist Bestandteil des zusammengesetzten Endpunkts ACR 70-Ansprechen, und wird daher in der vorliegenden Nutzenbewertung als Einzelvariable der Veränderung ggü. Baseline dargestellt. Da es sich hierbei jedoch um die Einschätzung des Prüfarztes handelt, ist die Patientenrelevanz dieses Endpunkts im Gegensatz zur PatGA VAS nur bedingt gegeben. Die Darstellung erfolgt daher aus Gründen der Vollständigkeit in Anhang 4-G.

Systemische Inflammation – C-reaktives Protein

Der Laborwert CRP ist Bestandteil der zusammengesetzten Endpunkte ACR 70-Ansprechen und DAS28-CRP und wird daher in der vorliegenden Nutzenbewertung als Einzelvariable der Veränderung ggü. Baseline dargestellt. Da es sich hierbei jedoch um einen Laborbefund handelt, ist die Patientenrelevanz des alleinstehenden Endpunkts nicht unmittelbar gegeben. Die Darstellung erfolgt daher aus Gründen der Vollständigkeit in Anhang 4-G.

Krankheitsaktivität Spondylitis Ankylosans - Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI)

Zusätzlich zur Beteiligung peripherer Strukturen kann die Wirbelsäule von den entzündlichen Prozessen betroffen sein. Zwischen 5% und 37% der Patienten weisen eine axiale Beteiligung mit den charakteristischen Symptomen von Schmerzen und Steifheit in der Wirbelsäulenregion und im Nacken auf [48].

Der BASDAI ist ein Maß für die Krankheitsaktivität gemäß Einschätzung des Patienten und fokussiert auf die axiale Manifestationsform der PsA. Er umfasst die Outcomes Fatigue, Schmerzen und Morgensteifigkeit. Der Fragebogen wurde ursprünglich in der Spondylitis ankylosans entwickelt [49]. Folgende sechs Items werden jeweils mittels 100-mm VAS abgefragt:

- Ausprägung der Fatigue
- Ausprägung der krankheitsbedingten Nacken-, Rücken- oder Hüftschmerzen
- Ausprägung der Gelenkschmerzen/-schwellung in anderen Gelenken als den unter 2.) genannten
- Ausprägung des Druckschmerzes in betroffenen Körperregionen
- Ausprägung der Morgensteifigkeit
- Dauer der Morgensteifigkeit

Für die Berechnung des BASDAI wird zunächst die Summe aus den Punktwerten der Items 1-4 und dem Durchschnittswert aus den Items 5 und 6 gebildet. Diese Gesamtsumme wird anschließend durch 5 dividiert. Die resultierende Spanne des BASDAI-Scores beträgt 0-10, wobei größere Werte eine höhere Krankheitsaktivität bezogen auf die Spondylitis anzeigen [19].

Für die Nutzenbewertung wird die Veränderung des BASDAI-Scores ggü. Baseline herangezogen.

Details zum für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogenen Endpunkt ermittelt anhand des BASDAI finden sich in Tabelle 4-56.

Die Patientenrelevanz des BASDAI ist gegeben, da er von Patienten hoch priorisierte Outcomes, wie Fatigue und Schmerzen, beinhaltet [19].

Hautsymptomatik - Psoriasis Area and Severity Index (PASI)

In der überwiegenden Mehrheit der Fälle ist die PsA Erkrankung mit einer Psoriasis assoziiert. Die Psoriasis kann die physische und vor allem psychische Belastung verursacht durch die muskuloskelettalen Beschwerden weiter verstärken. Auch isoliert betrachtet können die psoriatischen Läsionen auf der Haut für den Patienten sehr belastend sein [50].

Gemäß der CHMP Guidelines zur Untersuchung von Arzneimitteln in der PsA sind auch Outcomes hinsichtlich der Anzeichen und Symptome der Haut bzw. Nägel zu berücksichtigen [22]. Gleichermaßen beurteilen Patienten und Ärzte die psoriatische Beteiligung von Haut und Nägeln als wichtig zu erhebenden Outcome [19].

Der PASI ist ein Instrument zur Quantifizierung der Ausdehnung und der Ausprägung (Intensität) der Psoriasis; die Änderung des PASI über die Zeit dient zudem der Bestimmung des Behandlungserfolges. Er ist das am häufigsten eingesetzte, allgemein anerkannte, validierte, klinische Messinstrument und wird durch den Prüfarzt erhoben. Der PASI stellt den Goldstandard in klinischen Studien dar [51].

Der PASI kombiniert die Ausprägung der drei Plaque-Merkmale Rötung, Schuppung und Plaquedicke mit der Ausdehnung der von diesen Merkmalen betroffenen Körperoberflächen, jeweils separat nach vier anatomischen Regionen, d.h. Kopf/Hals, Arme, Rumpf und Beine. 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 erhobenen Einzelscores werden wie folgt zum PASI Score verrechnet:

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 Wertebereich des PASI Scores reicht von 0-72, wobei ein höherer Wert ein schwereres Krankheitsbild anzeigt [52].

In der deutschen S3-Leitlinie zur Behandlung der Psoriasis sind Therapieziele genannt, welche der Überprüfung des Behandlungserfolgs hinsichtlich der Hautsymptomatik dienen. Von zentraler Bedeutung für den Therapierfolg ist 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. […]“. Deshalb orientiert sich die Leitlinie an einem PASI 50- und PASI 75-Ansprechen, um eine Therapie zu bewerten. PASI 75, also ein um ≥ 75% reduzierter PASI Score im Vergleich zu Therapiebeginn, stellt laut Leitlinie den derzeitig gültigen Standard für eine erfolgreiche Behandlung dar [53]. Der Mehrwert einer weitest gehenden Abwesenheit von kutanen Anzeichen der Psoriasis (PASI 90) wird als zukünftiges Therapieziel in der Psoriasis durch eine Vielzahl von Studienergebnissen unterstützt [54].

Im vorliegenden Dossier wird das PASI 75-, 90- und 100-Ansprechen zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.

Details zu ergänzenden und zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogenen Endpunkten ermittelt anhand des PASI finden sich in Tabelle 4-60.

Die Patientenrelevanz dieser Endpunkte ist gegeben, da sie die Behandlungsziele gemäß der Psoriasis-Therapieleitlinie, sowie die entsprechenden Empfehlungen nach EULAR und GRAPPA adäquat abbilden [18, 21]; Endpunkte zur Hautsymptomatik werden auch im Kontext der PsA vom G-BA als patientenrelevant anerkannt [4].

Hautsymptomatik – Prozentual betroffene Körperoberfläche (BSA)

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 [53].

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

Im Beschluss zur Nutzenbewertung von Ixekizumab in der Psoriasis wurde die Auswertung des BSA nicht berücksichtigt [55], daher erfolgt die Darstellung der Ergebnisse zur BSA nur ergänzend im Anhang 4-G.

Psoriatischer Fingernagelbefall - Nail Psoriasis Severity Index (NAPSI)

Die Nagelpsoriasis ist - ähnlich wie die Hautbeteiligung - bei ungefähr 80% der Patienten mit PsA zu beobachten [40, 50, 56]. Der psoriatische Nagelbefall ist, abgesehen von der funktionellen Beeinträchtigung und den damit verbundenen Schmerzen, auch häufig mit psychischen Belastungen sowie einer gesellschaftlichen Stigmatisierung assoziiert. Diese Manifestation gilt zudem in der Therapie der Psoriasis als schwerer behandelbar [57, 58].

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 [59].

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 (bei Bewertung von sowohl Finger- als auch Fußnägeln: 0 bis 160 Punkte). Dabei spiegeln niedrigere Werte eine geringere Ausprägung wider [59].

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)

In der vorliegenden RHAP Studie wurde ausschließlich die Beteiligung der Fingernägel bewertet. Ein niedrigerer Punktwert entspricht einem geringeren Schweregrad der Fingernagel-Psoriasis.

Im vorliegenden Dossier wird die Ausheilung der Nagelpsoriasis, entsprechend des Erreichens eines NAPSI Scores = 0, zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen. Dies stellt die strengst mögliche Operationalisierung für diesen Outcome dar.

Details zu ergänzenden und zur Ableitung des Zusatznutzen herangezogenen Endpunkten ermittelt anhand des NAPSI finden sich in Tabelle 4-64.

Die Patientenrelevanz des Endpunkts ist gegeben, da er das übergeordnete Therapieziel nach EULAR und GRAPPA [18, 21, 53], die Minimierung der Krankheitsaktivität in allen Domänen der Erkrankung, in einer Teildomäne abdeckt. Auch der G-BA erkennt diesen Endpunkt als patientenrelevant an [55].

Gesundheitszustand - EQ-5D Visual Analogue Scale (VAS)

Der EQ-5D-5L (im Folgenden kurz: EQ-5D) ist ein etablierter, validierter indikationsübergreifender Patientenfragebogen, der zur Messung des Gesundheitszustandes eingesetzt wird und aus zwei Komponenten besteht: den EQ-5D Utility Items und der EQ-5D VAS. Gemäß IQWiG stellt der EQ-5D-Index einen aggregierten Nutzwert dar, der nicht als eigentlicher Nutzwertparameter interpretiert werden kann und folglich ungeeignet ist, um eine Aussage in Bezug auf den Gesundheitszustand zu treffen [60]. Demzufolge wird im vorliegenden Dossier lediglich die seitens des IQWiG akzeptierte EQ-5D VAS dargestellt. Diese beinhaltet die Bewertung des Gesundheitszustands durch den Patienten auf einer visuellen Analogskala (VAS), wobei die Skala von „schlechtester vorstellbarer Gesundheitsstatus“ (0 mm) bis „bester vorstellbarer Gesundheitsstatus“ (100 mm) reicht.

Aufgrund des Fehlens einer validierten MID in der PsA wurden im vorliegenden Nutzendossier standardisierte Mittelwertdifferenzen in Form des Hedges´ g herangezogen.

Details zu dem für die Ableitung des Zusatznutzen herangezogenen Endpunkt ermittelt anhand des EQ-5D finden sich in Tabelle 4-67.

Die Patientenrelevanz von Endpunkten erhoben mittels EQ-5D VAS ist gegeben und durch den G-BA anerkannt [55].

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Generische gesundheitsbezogene Lebensqualität - SF-36

Der SF-36 ist ein validierter, generischer Patientenfragebogen zur Selbstbeurteilung der Lebensqualität, welcher auch bei Patienten mit PsA zuverlässige und valide Ergebnisse erzielt [61]. Im Rahmen der RHAP Studie wurde die SF-36 Acute Version verwendet, welche auf einem einwöchigen Erinnerungszeitraum basiert. Der Fragebogen besteht aus acht Domänen mit insgesamt 36 Items: die acht Domänen beinhalten:

- Allgemeine Gesundheitswahrnehmung
- Emotionale Rollenfunktion
- Körperliche Funktionsfähigkeit
- Körperliche Rollenfunktion
- Körperlichen Schmerz
- Psychische Wohlbefinden
- Soziale Funktionsfähigkeit
- Vitalität

Die acht Domänen können zudem in zwei übergeordnete Summenscores, die jeweils vier Domänen zusammenfassen, aufgeteilt werden: den Summenscore körperliche Gesundheit (Physical Component Summary [PCS]) und den Summenscore psychische Gesundheit (Mental Component Summary [MCS]). Dabei umfasst der Summenscore körperliche Gesundheit die Domänen der körperlichen Funktionsfähigkeit, der körperlichen Rollenfunktion, des körperlichen Schmerzes sowie der allgemeinen Gesundheitswahrnehmung. Der Summenscore psychische Gesundheit umfasst die Domänen Vitalität, soziale Funktionsfähigkeit, emotionale Rollenfunktion sowie psychisches Wohlbefinden.

Für die Domänen- und Summenscores kann jeweils eine Punktzahl von 0-100 erreicht werden, wobei eine niedrigere Punktzahl eine schlechtere Lebensqualität anzeigt. Demzufolge zeigt eine Zunahme im SF-36 Score eine Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität an.

Validierte MIDs für den SF-36 PCS und MCS liegen in der PsA nicht vor. Gemäß G-BA kann im Allgemeinen eine Relevanzschwelle von ≥ 5 als eine Annäherung an eine geeignete MID für die Summenskalen des SF-36 angesehen werden [62].

Daher wurde für die Auswertung des Anteils der Patienten mit einer Verbesserung in den SF-36 Summenscores PCS und MCS im vorliegenden Dossier jeweils die MID von 5,0 verwendet.

Details zu ergänzenden und zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogenen Endpunkten ermittelt anhand des SF-36 finden sich in Tabelle 4-71.

Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität sind per se patientenrelevant und werden vom G-BA als solches anerkannt [4].

Krankheitsspezifische Lebensqualität - Dermatology Life Quality Index (DLQI)

Der validierte DLQI stellt ein krankheitsspezifisches und weitläufig genutztes Lebensqualitäts-Messinstrument für dermatologische Patienten [63] dar. 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 [64]. Der DLQI bildet sechs Domänen ab:

- Symptome und Befinden
- Tägliche Aktivitäten
- Freizeit
- Arbeit und Schule
- Persönliche Beziehungen
- Behandlung

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 beschriebenen Antwortschema 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 [65]. 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 Lebensqualität beeinträchtigt.

Als optimales Therapieziel in der Psoriasis ist ein DLQI Total Score von 0 oder 1 Punkt (DLQI [0,1]“) anzustreben, indikativ für eine kaum oder nicht (mehr) beeinträchtigte

Lebensqualität durch die Hauterkrankung [66, 67]. Gemäß der GRAPPA- und EULAR-Empfehlungen [18, 21] ist davon auszugehen, dass im Sinne einer Maximierung der Lebensqualität das Kriterium eines DLQI (0,1) auf die PsA übertragbar ist.

Im vorliegenden Dossier wird eine kaum oder nicht beeinträchtigte krankheitsspezifische Lebensqualität, entsprechend eines DLQI (0,1), zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.

Details zu ergänzenden und zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogenen Endpunkten ermittelt anhand des DLQI finden sich in Tabelle 4-75.

Die Patientenrelevanz des Endpunkts ist gegeben, da er die Maximierung der Lebensqualität als übergeordnetes Therapieziel nach EULAR und GRAPPA adäquat abbildet und die von Patienten priorisierten Outcomes in der PsA entsprechend berücksichtigt [19]. Der G-BA erkennt den Endpunkt ermittelt anhand des DLQI als patientenrelevant an [55].

Sicherheit

Die Patientenrelevanz von Sicherheitsendpunkten ist seitens des G-BA anerkannt und gefordert, um eine Nutzen-Schaden-Abwägung vorzunehmen [4].

Definition der Sicherheitsvariablen

Unerwünschte Ereignisse

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

UE wurden mittels der letzten Version des Medical Dictionary for Regulatory Activities klassifiziert und bei jeder Studienvisite erfasst. Die Anzahl und der Anteil der Patienten, bei denen ein Ereignis aufgetreten ist, werden entsprechend ihrer Behandlung dargestellt [13].

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

Ein UE wurde als unter der Behandlung auftretend gewertet (TEAE), wenn es nach Behandlungsbeginn und vor oder am Datum der letzten Visite der Behandlungsphase erstmalig auftrat oder sich verschlechterte [13].

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

Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE)

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

- Tod;
- die Aufnahme ins Krankenhaus oder eine Verlängerung eines bestehenden Krankenhausaufenthalts;
- eine lebensbedrohliche Situation (d.h. unmittelbares Risiko zu versterben);
- eine anhaltende oder schwerwiegende Behinderung oder Invalidität;
- eine kongenitale Anomalie/einen Geburtsfehler;
- ein wichtiges medizinisches Ereignis, das nicht unmittelbar lebensbedrohlich war oder zum Tod oder zu einer Hospitalisierung führte, aber den Patienten zu gefährden vermochte oder eine Maßnahme erforderte, um eines der obigen Ereignisse zu verhindern [13].

Geplante Operationen (vor dem Einverständnis zur Studienteilnahme) sollten nicht als SUE erfasst werden, es sei denn, der zugrunde liegende medizinische Zustand hat sich während des Verlaufs der Studie verschlechtert.

Abbruch der Behandlung wegen UE

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

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse nach SOC

Zusätzlich zur Darstellung jeglicher (S)UE wurden vier individuelle UE nach SOC analysiert. Die Auswahl der SOC erfolgte primär nach deren Häufigkeit (≥ 10% der Patienten in jeglichem Behandlungsarm); die auf diese Weise identifizierten SOC sind die folgenden:

- Infektionen und parasitäre Erkrankungen
- Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts
- Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort
- Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen
- Untersuchungen

Untersuchungen nach SOC (beispielsweise abnorme Laborwerte) wurden nicht in die

Nutzenbewertung aufgenommen, da es sich hierbei nicht unmittelbar um patientenrelevante UE handelt.

Infektionen und parasitäre Erkrankungen sowie allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort wurden in der IQWiG Nutzenbewertung für Ixekizumab in der Psoriasis bereits als UE von besonderem Interesse identifiziert und zur Nutzenbewertung herangezogen [68].

Statistische Methoden

Statistische Analysen in der Nutzenbewertung

Die statistischen Analysen wurden mittels SAS® (Version 9.4) durchgeführt. Das Signifikanzniveau aller statistischen Tests betrug 5%, falls nicht abweichend spezifiziert.

Die vorgelegten Analysen zur Ableitung des Zusatznutzens basieren auf den Daten aus der doppelblinden Behandlungsperiode von Woche 0 bis Woche 24 (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1).

Baseline- und Woche 24-Werte kontinuierlicher Variablen wurden als Mittelwerte und Standardabweichung zusammengefasst. Patienten mit fehlenden Werten zu Woche 24 wurden mittels Last Observation Carried Forward (LOCF) ersetzt. Dabei wurde für Patienten der letzte erhobene Wert für alle weiteren Zeitpunkte fortgeschrieben. Für Patienten im ADA-Arm wurde auch der letzte Wert vor Erhalt einer Rescue-Medikation fortgeschrieben.

Zusätzlich wurden kontinuierliche Wirksamkeitsendpunkte (Veränderung ggü. Baseline) mittels eines gemischten Modells mit wiederholten Messungen (mixed model for repeated measures; MMRM) ausgewertet. Das Modell enthielt Terme für Behandlung, Visite, geografische Region und csDMARD-Erfahrung, den Baseline-Wert als Kovariate sowie die Interaktion von Visite mit Behandlung. Die Kovarianzmatrix wurde unstrukturiert angenommen. Aus diesem Modell wurden covariate-adjustierte (LS Mean) Unterschiede ggü. Baseline, und daraus entsprechende Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen, einschließlich Standardfehler, 95% KI und p-Werte berechnet. Aus dem Modell wurde ebenso Hedges'g als standardisierte Mittelwertdifferenz geschätzt. Für Patienten im ADA-Arm, welche in Woche 16 für eine Rescue-Therapie in Frage kamen, wurden ab diesem Zeitpunkt die Werte als fehlend angenommen.

Binäre Wirksamkeitsendpunkte wurden primär mittels Fisher's Exact Test analysiert. Zur Schätzung des Behandlungseffekts von Ixekizumab vs. Adalimumab wurden das relative Risiko (RR), die Odds Ratio (OR) sowie die Risikodifferenz (RD) und zugehörige KI zum 95% Niveau berichtet.

Patienten mit fehlenden Werten bzw. Patienten ohne mindestens einen Post-Baseline-Wert wurden als Nicht-Ansprecher imputiert (Non-Responder-Imputation, NRI). Patienten, welche in Woche 16 für eine Rescue-Therapie in Frage kamen, wurden ab diesem Zeitpunkt ebenso als Nicht-Ansprecher gewertet. Dieser Imputationsansatz stellt sicher, dass der Behandlungseffekt der Intervention (Ixekizumab) sowie der ZVT (Adalimumab) nicht überschätzt wird.

Für Sicherheitsvariablen wurden p-Werte mittels Fisher's Exact Test bestimmt. RR, OR, RD und die zugehörigen 95% KI werden berichtet. Patienten im Adalimumab-Arm, welche in Woche 16 für eine Rescue-Therapie in Frage kamen und entsprechend die Adalimumab-Therapie abbrachen, wurden ab diesem Zeitpunkt bis Woche 24 weiterhin bezüglich Sicherheit gemäß Studienprotokoll monitoriert, wobei die Auswertung über den gesamten Zeitraum von Woche 0 bis Woche 24 erfolgte.

Analyse-Populationen

Die Endpunktanalysen zu den Zielgrößen Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität wurden in der Regel in der ITT In-Label Population und spezifischen Subpopulationen (siehe nächster Absatz) durchgeführt; Endpunktanalysen zu den Zielgrößen Mortalität und Sicherheit wurden in der Safety In-Label Population durchgeführt.

Mehr Details zur ITT In-Label Population sind in Abschnitt 4.3.1.2.1 gegeben.

<u>Endpunkte ermittelt anhand des LEI, LDI-B, PASI, NAPSI und DLQI</u>

Die Endpunkte für das Erreichen eines LEI Total Score = 0, eines LDI-B Score = 0, eines PASI75/90/100-Ansprechens und eines NAPSI = 0 wurden in spezifischen Subpopulationen ausgewertet, in denen Patienten die jeweiligen Anzeichen und Symptome zu Baseline aufwiesen. Entsprechend wurden solche Patienten aus den Subpopulationen ausgeschlossen, die zu Baseline keinen klinischen Befund für eine Enthesitis, Daktylitis, psoriatische Nagelbeteiligung oder Psoriasis (BSA < 3,0%) aufwiesen (siehe Tabelle 4-4). Das Vorliegen eines DLQI Total Scores (0,1) in Woche 24 wurde ebenfalls in der Ps In-Label Population ausgewertet, allerdings unabhängig vom Vorliegen eines DLQI (0,1) zu Baseline. Die Responderanalysen in den jeweiligen Subpopulationen erlauben eine adäquate Interpretierbarkeit der Anteile der Patienten mit einem Ansprechen, da die Grundvoraussetzung für ein Ansprechen ist, dass das jeweilige Anzeichen oder Symptom zu Baseline überhaupt vorliegt. Analoges galt für die Auswertung der Veränderung des LEI Total Scores, LDI-B Scores, PASI Scores und NAPSI Scores gegenüber Baseline in den zugehörigen Subpopulationen (in der vorliegenden Nutzenbewertung sind dies ergänzende Endpunkte).

Tabelle 4-4: Übersicht über die zur Nutzenableitung herangezogenen Endpunkte, die in spezifischen Subpopulationen erhoben und analysiert wurden

Endpunkt (Operationalisierung)	Subpopulation	Definition
Erreichen eines LEI Total Score = 0	Enthesitis In-Label Population	Patienten in der ITT In-Label Population mit Enthesitis bei Baseline
Erreichen eines LDI B Score = 0	Daktylitis In Label Population	Patienten in der ITT In Label Population mit Daktylitis bei Baseline
PASI 75/90/100-Ansprechen [a]	Ps In Label Population	Patienten in der ITT In Label Population mit BSA ≥ 3% bei Baseline
Erreichen eines NAPSI Score = 0	Nail Ps In Label Population	Patienten in der ITT In Label Population mit psoriatischen Nagelbefall bei Baseline

BSA: Body Surface Area; ITT: Intention to treat; LDI B: Leeds Dactylitis Index-Basic; LEI: Leeds Enthesitis Index; NAPSI: Nail Psoriasis Severity Index; PASI: Psoriasis Area Severity Index; SAP: Statistischer Analyseplan.

[a] Präspezifiziert in RHAP SAP.

Der LEI, LDI-B, PASI und NAPSI wurden nur bei solchen Patienten erhoben, die zur jeweiligen Visite den entsprechenden klinischen Befund, also Enthesitis, Daktylitis, psoriatische Plaques oder psoriatischen Nagelbefall aufwiesen.

Das Vorliegen eines DLQI Total Scores (0,1) in Woche 24 wurde ebenfalls in der Ps In Label Population ausgewertet, allerdings unabhängig vom Vorliegen eines DLQI (0,1) zu Baseline.

Die unterstützenden Endpunkte Veränderung des LEI Total Scores, LDI-B Scores, PASI Scores, NAPSI Scores und DLQI Total Scores gegenüber Baseline wurden ebenfalls in den oben genannten Subpopulationen ausgewertet.

Der G-BA und regulatorische Behörden erkennen die Auswertung von Endpunkten in Subpopulationen für die Ableitung des Zusatznutzens bzw. für Labelclaims an [1, 55]. Sie sind internationaler, wissenschaftlicher Standard und finden sich in renommierten wissenschaftlichen Zeitschriften mit Peer-Review-System wieder [69].

Die Auswertung dieser Endpunkte (binäre und kontinuierliche) in der ITT In-Label Population wird im vorliegenden Dossier dennoch ergänzend dargestellt. Eine Analyse in der ITT In-Label Population, welche auch Patienten enthält, die bereits zu Baseline das Ansprechkriterium erfüllen und als Non-Responder (für die binären Endpunkte) bzw. mit dem Wert 0 (für die kontinuierlichen Variablen) gewertet werden, führt zu einer teils erheblichen Unterschätzung des therapeutischen Ansprechens und erschwert dadurch die Abschätzung der reell erreichbaren Ansprechraten bzw. Veränderungen gegenüber Baseline. Daher ist die medizinisch-wissenschaftliche Aussagekraft dieser Analysen stark limitiert.

Modifikationen des RHAP SAP

Für die vorliegende Nutzenbewertung wurden Modifikationen in den statistischen Analysemethoden und in der Auswahl der Endpunkte gegenüber dem RHAP SAP

vorgenommen, um den Anforderungen an eine Nutzenbewertung nach § 35a Absatz 1 SGB V unter Berücksichtigung der methodischen Vorgaben des IQWiG zu genügen [12]. Wesentliche Änderungen waren die folgenden:

- Die statistischen Analysepopulationen wurden für die vorliegende Nutzenbewertung angepasst, um die Erfüllung des Einschlusskritieriums des IQWiG von ≥ 80% bzgl. der Patientenpopulation und Prüfmedikation zu erreichen [12].

- Da die ITT In-Label Population keine Therapie-naiven Patienten enthält, wurde die Kovariate nach PsA Therapie angepasst, indem das Merkmal Therapie-naiv entfernt wurde.

- Aufgrund der Reduktion der Patientenzahlen in der ITT In-Label Population gegenüber der ursprünglichen ITT Population wurde in der vorliegenden Nutzenbewertung für binäre Endpunkte ein Fisher‘s Exact Test durchgeführt.

- Gemäß der im IQWiG Methodenpapier festgehaltenen Definition des Begriffs Patientenrelevanz wurden systematisch patientenrelevante Endpunkte für die Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzen ausgewählt [12].

Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens

Bei Vorliegen geeigneter Ansprechkriterien bzw. MID wird zur Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens die entsprechende Responderanalyse (RR bzw. RD, wenn ein RR bei n = 0 in jeglichem Behandlungsarm nicht zu ermittteln war) herangezogen. Die kontinuierliche Auswertung der Variable wird ergänzend zur Responderanalyse im Anhang 4-G dargestellt.

Zur Einordnung in die Zusatznutzenkategorie wurde – falls erforderlich – die umgekehrte Effektrichtung des RR und des zugehörigen KI mittels Kehrwert gebildet.

Lag für einen Endpunkt ausschließlich eine kontinuierliche Datenauswertung aufgrund des Fehlens einer geeigneten MID vor, wird das Ausmaß des Zusatznutzens mit Hilfe des Effektschätzers Hedges’ g inklusive des zugehörigen 95% KI bewertet.

Die Zusatznutzenkategorien werden gemäß AM-NutzenV wie folgt definiert [70]:

- Erheblicher Zusatznutzen: „[…] nachhaltige und gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapierelevanten 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 therapierelevanten 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 therapierelevanten 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[4] 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 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[5] 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[6] erfolgen. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht

[4] *DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. Control Clin Trials 1986;7(3):177-188.*
[5] *Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). Cochrane handbook for systematic reviews of interventions. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.*
[6] *Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. BMJ 2003;327(7414):557-560.*

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 relevante RCT (RHAP Studie) identifiziert, die den vordefinierten Kriterien entspricht (Abschnitt 4.3.1.1).

Damit entfällt die Durchführung von Metaanalysen.

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

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

Im vorliegenden Modul 4A werden keine Sensitivitätsanalysen dargestellt. Die Abbruchraten waren gering (Abbildung 4-4). Des Weiteren gab es keine Hinweise auf relevante Verzerrungspotenziale.

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. Auf möglicherweise variierende Effekte zwischen verschiedenen Subgruppen wurde mittels Interaktionstests geprüft.

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

Weiterhin wurden gemäß des IQWiG Methodenpapiers Subgruppenanalysen nur dann durchgeführt, falls jede Subgruppe mindestens 10 Patienten umfasste und bei binären Variablen mindestens 10 Ereignisse in einer der Subgruppen aufgetreten sind [12].

Gemäß RHAP CSP und statistischem Analyseplan waren folgende Subgruppenanalysen a priori geplant [13, 14]:

- Geschlecht (weiblich vs. männlich)
- Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre bis < 75 Jahre vs. ≥ 75 Jahre)
- Gewicht I (≤ 100 kg vs. > 100 kg)
- Gewicht II (< 80 kg vs. ≥ 80 kg bis < 100 kg vs. ≥ 100 kg)
- Geografische Region I (Europa [Belgien, Frankreich, Niederlande, Spanien, Vereinigtes Königreich, Bulgarien, Tschechien, Estland, Polen, Russland, Ukraine] vs. Rest der Welt [Vereinigte Staaten von Amerika (USA), Kanada, Mexiko, Japan])
- Geografische Region II (USA vs. Rest der Welt)
- csDMARD zu Baseline I (vorherig vs. aktuell)
- CRP-Spiegel zu Baseline (≤ 6 mg/L vs. > 6 mg/L)
- Dauer der PsA Erkrankung (0 bis < 2 Jahre vs. ≥ 2 Jahre)

Auf die Darstellung folgender a priori definierter Subgruppenanalysen wurde verzichtet, da sie Subgruppen mit weniger als 10 Patienten umfassen (siehe oben):

- BMI (< 18,5 kg/m² vs. ≥ 18,5 bis < 25 kg/m² vs. ≥ 25 bis <30 kg/m² vs. ≥ 30 bis < 40 kg/m² vs. ≥ 40 kg/m²)
- Ethnische Zugehörigkeit I (hispanisch / Amerikaner lateinamerikanischer Herkunft vs. andere)
- Ethnische Zugehörigkeit II (Amerikaner, Indianer oder Ureinwohner Alaskas vs. asiatisch vs. schwarz oder afroamerikanisch vs. Ureinwohner Hawaiis oder weitere pazifische Inselbewohner vs. weiß vs. mehrere Zugehörigkeiten)
- Knochenerosion (ja vs. nein)

Da in der vorliegenden Nutzenbewertung Therapie-naive Patienten nicht betrachtet werden (siehe Abschnitt 4.2.1), wurde auf die Darstellung der folgenden a priori definierten Subgruppenanalysen verzichtet:

- Vorherige PsA Therapie (ja vs. nein)
- csDMARD zu Baseline II (vorherig vs. aktuell vs. vorherig oder aktuell)

Für die Beurteilung von Subgruppen wurde für binäre Wirksamkeitsendpunkte der Cochran Q-Test verwendet, für kontinuierliche Endpunkte wurden Interaktionen zwischen Subgruppen und Behandlungen in die entsprechenden MMRM-Modelle eingefügt und getestet. Die p-Werte dieser Tests wurden tabellarisch zusammengefasst (siehe Abschnitt 4.3.1.3.2.1).

Begründung zur Darstellung der Subgruppen

Analysen der Merkmale Geschlecht und Alter sind gemäß VerfO als obligatorisch anzusehen und werden auch seitens der European Medicines Agency (EMA) empfohlen [71, 72]

Auch Analysen des Merkmals zu Ländereffekten sind gemäß VerfO als obligatorisch anzusehen [11].

Die EMA fordert im Rahmen klinischer Studien, die ethnische Zugehörigkeit zu berücksichtigen [73]

Die Subgruppenmerkmale zur csDMARD Behandlung zu Baseline, zum CRP-Spiegel zu Baseline und zur Dauer der PsA Erkrankung dienen als Annäherung zur Abschätzung der PsA Krankheitsschwere. Analysen des Merkmals Krankheitsschwere sind gemäß VerfO als obligatorisch anzusehen [70].

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[7]. Komplexe Verfahren für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche werden in der Literatur unterschiedlich bezeichnet, z. B. als „Mixed-Treatment-Comparison(MTC)-Meta-Analysen“[8], „Multiple-Treatment-Meta-Analysen“[9] oder auch „Netzwerk-Meta-Analysen“[10], sie gehen aber im Prinzip von denselben wesentlichen Annahmen aus.

Grundannahme für solche komplexen Analysen ist die Annahme der Konsistenz innerhalb des 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[11].

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[12].

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.*

---

[7] *Glenny AM, Altman DG, Song F, Sakarovitch C, Deeks JJ, D‘Amico R et al. Indirect comparisons of competing interventions. Health Technol Assess 2005; 9(26): 1-148.*
[8] *Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. Stat Med 2004; 23(20): 3105-3124.*
[9] *Caldwell DM, Ades AE, Higgins JP. Simultaneous comparison of multiple treatments: combining direct and indirect evidence. BMJ 2005; 331(7521): 897-900.*
[10] *Salanti G, Higgins JPT, Ades AE, Ioannidis JPA. Evaluation of networks of randomized trials. Stat Methods Med Res 2008;17(3): 279-301.*
[11] *B. Schöttker, D. Lühmann, D. Boulkhemair, and H. Raspe. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.*
[12] *Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. BMJ 2009; 338: b1147.*

- *Genaue Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayesianischen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*

- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*

- *Art der Prüfung der Konsistenz zwischen den Ergebnissen direkter und indirekter Vergleiche.*

- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms in lesbarer Form ab und geben Sie an, welche Software Sie zur Berechnung eingesetzt haben (ggf. inklusive Spezifizierung von Modulen, Prozeduren, Packages etc.; siehe auch Modul 5 zur Ablage des Programmcodes).*

- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Da für Ixekizumab im Teilanwendungsgebiet A1 mit der RHAP Studie eine relevante, direkt vergleichende Studie vorliegt, wurden keine indirekten Vergleiche durchgeführt.

Für das Teilanwendungsgebiet A2 lagen keine Studien vor, in denen Ixekizumab mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie verglichen wurde. Weiterhin konnte basierend auf pU-internen Recherchen keine relevante Studie mit einer der zweckmäßigen Vergleichstherapien identifiziert werden, mit denen ein gemäß des IQWiG Methodenpapiers konformer, indirekter Vergleich möglich gewesen wäre. Daher wurde auf die Durchführung eines indirekten Vergleichs verzichtet.

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 4-5: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Zulassungs-studie (ja/nein)**	**Sponsor (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)**	**Studiendauer[a]**	**Therapie-arme**
RCT in der Indikation PsA					
RHAP[b] (NCT01695239)	ja	ja	laufend	24 (+ 132) Wochen	Ixekizumab Adalimumab Placebo
RHBE[b] (NCT02349295)	ja	ja	laufend	24 (+ 132) Wochen	Ixekizumab Placebo
RHBF[c] (NCT02584855)	ja	ja	laufend	104 Wochen	Ixekizumab Placebo
RHCF[d] (NCT03151551)	nein	ja	laufend	52 (+ 12) Wochen	Ixekizumab Adalimumab
RCT in der Indikation Psoriasis[e]					
RHBS (NCT02561806)	nein	ja	laufend	52 (+ 24) Wochen	Ixekizumab Ustekinumab
RHBZ (NCT02634801)	nein	ja	laufend	24 (+ 36) Wochen	Ixekizumab Fumarsäure-ester Methotrexat
RHAZ (NCT01474512)	ja	ja	laufend	60 (+ 204) Wochen	Ixekizumab Placebo
RHBA (NCT01597245)	ja	ja	laufend	60 (+ 144) Wochen	Ixekizumab Etanercept Placebo
RHBC (NCT01646177)	ja	ja	laufend	12 (+ 252) Wochen	Ixekizumab Etanercept Placebo
RHAG	ja	ja	abgeschlossen	29 Tage	Verschiedene Ixekizumab-Dosierungen Placebo
RHBH (NCT03364309)	nein	ja	laufend	12 (+48) Wochen	Zwei Ixekizumab-Dosierungen Placebo
RHBL (NCT01777191)	ja	ja	abgeschlossen	12 (+ 40) Wochen	Ixekizumab in 2 Präsen-tationen (Fertigspritze vs. Auto-injektor)

Studie	**Zulassungs-studie (ja/nein)**	**Sponsor (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)**	**Studiendauer[a]**	**Therapie-arme**
RHAJ (NCT01107457)	ja	ja	abgeschlossen	16 Wochen	Verschiedene Ixekizumab-Dosierungen Placebo
RHBP (NCT02513550)	nein	Ja	laufend	52 Wochen	Ixekizumab in verschie-denen Dosierungs-regimen
RHBQ (NCT02718898)	nein	ja	laufend	12 (+ 40) Wochen	Ixekizumab Placebo
RHBO (NCT02387801)	nein	ja	laufend	48 (+ 24) Wochen	Ixekizumab in verschie-denen Dosierungs-regimen
RHBN (NCT03073213)	nein	ja	laufend	8 (+ 20) Wochen	Ixekizumab in verschie-denen Dosierungs-regimen
RHCD (NCT03073200)	nein	ja	laufend	108 (+ 24) Wochen	Ixekizumab Placebo

PsA: Psoriasis-Arthritis; RCT: Randomized Controlled Trial; vs.: versus.
[a] Basierend auf der Zeit von der Randomisierung bis zur letzten Prüfmedikationsdosis einschließlich Verlängerungsphasen (in Klammern).
[b] Pivotale Studien.
[c] Unterstützende Sicherheitsstudie.
[d] Interim-Datenbankschluss zu Woche 24 zum Zeitpunkt der Zulassungserweiterung für PsA noch nicht erreicht.
[e] In Studien zur Psoriasis wurde das Vorliegen einer PsA zu Baseline erhoben.
Als abgeschlossen gelten solche Studien, deren Studien-Files formal geschlossen wurde.

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-5 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.

Die Information in Tabelle 4-5 hat den Stand 10. Januar 2018.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-5 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-6: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	**Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie**
RHBE	Ausschlusskriterium A4 (Vergleichstherapie) erfüllt
RHBF	Ausschlusskriterium A4 (Vergleichstherapie) erfüllt
RHCF	Ausschlusskriterium A8 (Publikationstyp) erfüllt
RHBS	Ausschlusskriterium A4 (Vergleichstherapie) erfüllt
RHBZ	Ausschlusskriterium A4 (Vergleichstherapie) erfüllt
RHAZ	Ausschlusskriterium A4 (Vergleichstherapie) erfüllt
RHBA	Ausschlusskriterium A4 (Vergleichstherapie) erfüllt
RHBC	Ausschlusskriterium A4 (Vergleichstherapie) erfüllt
RHAG	Ausschlusskriterium A4 (Vergleichstherapie) erfüllt
RHBH	Ausschlusskriterium A4 (Vergleichstherapie) erfüllt
RHBL	Ausschlusskriterium A4 (Vergleichstherapie) erfüllt
RHAJ	Ausschlusskriterium A4 (Vergleichstherapie) erfüllt
RHBP	Ausschlusskriterium A4 (Vergleichstherapie) erfüllt
RHBQ	Ausschlusskriterium A4 (Vergleichstherapie) erfüllt
RHBO	Ausschlusskriterium A4 (Vergleichstherapie) erfüllt
RHBN	Ausschlusskriterium A4 (Vergleichstherapie) erfüllt
RHCD	Ausschlusskriterium A4 (Vergleichstherapie) erfüllt

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

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 4-5) 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 4-7: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate[a])**	**Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)**	**Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)**
RHAP	Clinicaltrials.gov [74, 75] ICTRP WHO [76, 77] EU Clinical Trials Register [78]	ja	ja	laufend
[a] Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-7 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 Information in Tabelle 4-7 hat den Stand 28. November 2017 (Zeitpunkt der Durchführung der Recherchen in Studienregistern, siehe Anhang 4-B).

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 4-8: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen[a]		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	**gesponserte Studie[b] (ja/nein)**	**Studie Dritter (ja/nein)**	**Studienbericht (ja/nein [Zitat])**	**Registereintrag[c] (ja/nein [Zitat])**	**Publikation (ja/nein [Zitat])**
RHAP	ja	ja	nein	ja [15]; Post-hoc Analysen [16]	ja [74-78]	ja [69]

[a] Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.7 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.6 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.

[b] Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.

[c] Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.

Für das **Teilanwendungsgebiet A1** wurde eine geeignete RCT (RHAP) identifiziert.

Für das **Teilanwendungsgebiet A2** lag keine für die vorliegende Nutzenbewertung geeignete Studie vor.

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.

Tabelle 4-9: 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
RHAP	RCT, doppelblind, 4-armig, aktiv- und placebo-kontrolliert, multizentrisch.	Erwachsene Patienten mit aktiver PsA, die bislang keine Therapie mit bDMARD erhalten haben.	**ITT Population:** Ixekizumab Q4W (N = 107) Ixekizumab Q2W (N = 103) Adalimumab (N = 101) Placebo (N = 106) **ITT In-Label Population[a]:** Ixekizumab Q4W (IXE Q4W-Arm): N = 51 Adalimumab (ADA-Arm): N = 56	**Screening:** bis zu 30 Tage **Behandlungsphase:** 24 Wochen **Optionale Verlängerung der Behandlungsphase:** um weitere 28 Wochen[b] **Optionale Langzeitverlängerung der Behandlungsphase** um weitere 104 Wochen[c] **Nachbeobachtung:** bis zu 12 Wochen	**Ort:** Europa (Belgien, Frankreich, Niederlande, Spanien, Vereinigtes Königreich, Bulgarien, Tschechische Republik, Estland, Polen, Russland, Ukraine) Rest der Welt (USA, Kanada, Mexiko, Japan) **Zeitraum:** Erster Patient in die Studie eingeschlossen: 9. Januar 2013. Letzter Patient beendete Woche 24: 3. Dezember 2014. Datenbankschluss für die Woche 24-Analyse: 26. Februar 2015. Finaler Datenbankschluss: ausstehend.	**Primärer Endpunkt:** Verbesserung der Gelenksymptomatik - ACR20 (inkl. zugehöriger Komponenten) **Patientenrelevante sekundäre Endpunkte:** Verbesserung der Gelenksymptomatik - ACR70 (inkl. zugehöriger Komponenten) Krankheitsaktivität Gelenke - (DAS28- CRP) Enthesitis – LEI Daktylitis – LDI-B Hautsymptomatik – PASI 75/90/100-Ansprechen und BSA Krankheitsaktivität Spondylitis Ankylosans – BASDAI

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
						Psoriatischer Fingernagelbefall - NAPSI

ACR: American College of Rheumatology; ADA: Adalimumab; BASDAI: Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; bDMARD: Biologisches (biological) DMARD; BSA: Body Surface Area; DAS28-CRP: Disease Activity Score – C-reactive Protein; DMARD: Disease Modifying Anti-Rheumatic Drug; ITT: Intention to treat; IXE= Ixekizumab; LEI = Leeds Enthesitis Index; LDI-B: Leeds Dactylitis Index-Basic; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NAPSI: Nail Psoriasis Severity Index; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; PsA: Psoriasis-Arthritis; Q2W: Alle zwei Wochen; Q4W: Alle vier Wochen; RCT: Randomized Controlled Trial; USA: United States of America.

[a] ITT In-Label Population definiert als Patienten mit unzureichendem Ansprechen oder Unverträglichkeit gegenüber einem oder mehreren csDMARD und ohne assoziierte mittelschwere bis schwere Psoriasis (PASI und BSA ≤ 10).

[b] Patienten, die zum Ende der 24-wöchigen doppelblinden Behandlungsphase Ixekizumab erhielten, setzten diese Therapie fort. Patienten, die Placebo oder Adalimumab erhielten, wurden zu einem der Ixekizumab-Arme (Q2W oder Q4W) randomisiert. Da kein Vergleich von Ixekizumab mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie mehr stattfindet, wird diese Phase der Studie nicht weiter betrachtet.

[c] Die Patienten setzten ihre Therapie aus der vorangegangenen verlängerten Behandlungsphase fort. Da kein Vergleich von Ixekizumab mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie mehr stattfindet, wird diese Phase der Studie nicht weiter betrachtet.

Tabelle 4-10: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**IXE Q4W**	**ADA**	***ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.***
RHAP	Subkutane Injektion Woche 0: 2 x 80 mg Woche 2-24: 1 x 80 mg alle 4 Wochen (Woche 4, 8, 12 usw.) Ixekizumab-Placebo-Injektion alle 4 Wochen (Woche 2, 6, 10 usw.)	Subkutane Injektion Woche 0: 1 x 40 mg Woche 2-24: 1 x 40 mg alle 2 Wochen	**Double-Dummy-Placebo** Ixekizumab-Patienten erhielten zusätzlich ein Adalimumab-Placebo und umgekehrt. **Patienten mit unzureichendem Ansprechen zu Woche 16:** Ixekizumab: Erhalt einer Rescue-Therapie und Fortsetzung der Ixekizumab-Therapie bis Woche 24 Adalimumab: Erhalt einer Rescue-Therapie und Placebo-Washout-Phase bis Woche 24.
ADA: Adalimumab; IXE: Ixekizumab; mg: Milligramm			

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.

Beschreibung der RHAP Studie (Teilanwendungsgebiet A1)

RHAP Studiendesign

Die RHAP Studie ist eine doppelblinde, 4-armige, aktiv- und placebokontrollierte, multizentrische Phase 3 Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Ixekizumab im Vergleich zu Placebo und Adalimumab (aktiver Kontrollarm) bei erwachsenen Patienten mit aktiver PsA, die bislang keine Therapie mit bDMARD erhalten haben.

Die RHAP Studie ist laufend und wird an 114 Zentren in 15 Ländern (Belgien, Frankreich, Niederlande, Spanien, Vereinigtes Königreich, Bulgarien, Tschechische Republik, Estland, Polen, Russland, Ukraine, USA, Kanada, Mexiko, Japan) durchgeführt.

Zielkriterien der RHAP Studie

Primäres Ziel der Studie war es zu testen, ob Ixekizumab hinsichtlich des Anteils der Patienten mit ACR 20 in Woche 24 Placebo überlegen ist.

Sekundäre Zielkriterien beinhalteten Wirksamkeitsvariablen ermittelt anhand des HAQ-DI, des modified Total Sharp Score (mTSS), des ACR (inkl. Komponenten), des PASI, des LEI, der

Itch Numeric Rating Scale (NRS), des DAS28-CRP, des HAQ-DI, der modifizierten Psoriatic Arthritis Response Criteria (PsARC), des LDI-B, des static Physician's Global Assessment (sPGA) Scores, der betroffenen Körperoberfläche (BSA), des NAPSI, des BASDAI, des Fatigue Severity NRS (Fatigue NRS), des SF-36 und des Quick Inventory of Depressive Symptomatology-Self Report 16 items (QIDS-SR16) Scores sowie Sicherheitsvariablen.

Diagnose und Haupteinschluss- bzw. Ausschlusskriterien

Eingeschlossen wurden erwachsene Patienten (≥ 18 Jahre) mit einer seit mindestens sechs Monaten bestehenden PsA (gemäß CASPAR-Kriterien). Die Patienten durften bis zum Studieneinschluss keine Therapie mit bDMARD erhalten haben. Weitere Einschlusskriterien waren

- eine aktive PsA, definiert als das Vorliegen von mindestens 3/68 druckschmerzhaften und mindestens 3/66 geschwollenen Gelenken zu Visite 1 (Screening) und Visite 2 (Woche 0, Baseline);
- mindestens eine krankheitsbedingte Erosion der Hand- oder Fußgelenke gemäß Röntgenaufnahme oder ein CRP-Wert > 6 mg/l zum Screening;
- aktive psoriatische Läsionen der Haut (Plaque) oder Plaque-Psoriasis in der Anamnese.

Ausgeschlossen wurden Patienten, die bDMARD aktuell erhielten bzw. in der Vergangenheit erhalten hatten, sowie Patienten, die Denosumab erhalten hatten. Weiterhin wurden Patienten ausgeschlossen, die andere csDMARD als Methotrexat, Leflunomid, Sulfasalazin oder Hydroxychloroquin acht Wochen vor Baseline (Woche 0, Visite 2) erhielten oder zu Beginn der Studie mehr als ein csDMARD erhielten.

Eine detaillierte Übersicht aller Ein- und Ausschlusskriterien findet sich in Anhang 4-E.

Randomisierung

Die Randomisierung der Patienten in die Behandlungsarme erfolgte mittels eines interaktiven Voice-Response-Systems (IVRS) im Verhältnis 1:1:1:1 (Ixekizumab alle zwei Wochen (Q2W), Ixekizumab alle vier Wochen (Q4W), Adalimumab oder Placebo). Es wurde eine Stratifizierung nach Land und csDMARD-Erfahrung (csDMARD-naiv, vorherige und aktuelle csDMARD-Therapie) vorgenommen.

Behandlungsregime und Dauer der Behandlung

Die Behandlungsregime für die beiden IXE-Arme und den ADA-Arm in der RHAP Studie waren wie folgt (die Beschreibung beschränkt sich dabei auf die für die vorliegende Nutzenbewertung relevante doppelblinde Behandlungsphase - Woche 0 bis einschließlich Woche 24):

Im IXE Q4W-Arm erfolgte die Gabe von Ixekizumab 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 vier Wochen in Woche 4, 8, 12, 16, 20 und 24.

Im IXE Q2W-Arm erfolgte die Gabe von Ixekizumab 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, 12, 14, 16, 18, 20, 22 und 24.

Im ADA-Arm wurde Adalimumab entsprechend den Vorgaben der Fachinformation [9] subkutan in einer Dosierung von 40 mg alle zwei Wochen in Woche 0, 2, 4 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22 und 24 injiziert.

Die gemäß dem RHAP Studienprotokoll [13] vorgesehene Dosierung der Kombinationspartner bzw. Begleittherapien Methotrexat (bis zu 25 mg / Woche), Leflunomid (bis zu 20 mg / Tag) und Sulfalazin (bis zu 3 g / Tag) war konform mit den jeweiligen Fachinformation [79-82].

Zur Aufrechterhaltung der Verblindung der Studienmedikation erhielten alle Patienten Placebo-Injektionen (Double-Dummy-Design).

Alle Patienten, die in Woche 16 ein unzureichendes Ansprechen aufwiesen (definiert als < 20% Verbesserung hinsichtlich der Anzahl der druckschmerzhaften und geschwollenen Gelenke gegenüber Baseline) erhielten eine Rescue-Therapie[13]. Patienten mit unzureichendem Ansprechen im ADA-Arm wurden von Woche 16 bis Woche 24 auf Placebo (Washout) umgestellt, bevor sie in Woche 24 in einen der beiden Ixekizumab Behandlungsarme randomisiert wurden. Patienten mit unzureichendem Ansprechen in den IXE-Armen setzten ihre ursprünglich zugewiesene Therapie mit Ixekizumab fort.

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

[13] Die Rescue-Therapie umfasste Modifikationen der während der RHAP Studie erlaubten Begleitmedikationen. Diese waren NSAID und Analgetika; konventionelle DMARD; topische Steroide; orale, intravenöse, intramuskuläre und intraartikuläre Kortikosteroide, inhalative Steroide; sonstige topische Therapien (Details siehe Studienprotokoll).

Abbildung 4-2: Illustration des Designs der RHAP Studie

Herleitung der ITT In-Label Population und assoziierten Subpopulationen

Für die vorliegende Nutzenbewertung war die ITT Population der RHAP Studie anzupassen. Dies diente der Erfüllung des Einschlusskriteriums von mindestens 80% bzgl. Population und Prüf-/Vergleichsintervention für das Teilanwendungsgebiet A1 [12].

Hinsichtlich der Ixekizumab-Dosierung bildet der IXE Q4W-Arm in der RHAP Studie über den gesamten Behandlungszeitraum die Zulassungs-konforme Dosierung für PsA Patienten ab, mit Ausnahme der Patienten mit assoziierter mittelschwerer bis schwerer Psoriasis. Letztere erhalten gemäß Fachinformation in den ersten 12 Wochen der Behandlung ein zweiwöchiges Dosierungsintervall (siehe auch Abschnitt 4.2.2). Für diese Patienten repräsentiert der IXE Q2W-Arm bis einschließlich Woche 12 eine Zulassungs-konforme Ixekizumab Dosierung.

Hinsichtlich der csDMARD-Erfahrung waren csDMARD-naive Patienten in der ITT Population nicht durch die Zulassung abgedeckt.

Entsprechend wurden csDMARD-naive Patienten sowie Patienten mit assoziierter mittelschwerer bis schwerer Psoriasis aus der ITT Population herausgerechnet. In diesem Zusammenhang wurde nur der IXE Q4W-Arm mit vierwöchigem Dosierungsintervall („IXE Q4W“) für den Vergleich mit Adalimumab herangezogen, da nur dieser der Zulassungs-

konformen Dosierung für Patienten ohne assoziierte mittelschwere bis schwere Psoriasis (PASI und BSA ≤ 10) entspricht.

Die dadurch entstehende „ITT In-Label Population“ erfüllt damit vollumfänglich das Einschlusskriterium Population [12] bezüglich des Teilanwendungsgebiets A1 für Patienten ohne assoziierte mittelschwere bis schwere Psoriasis.

Im Detail waren die Auswahlkriterien der Patienten für die ITT In-Label Population also wie folgt:

- Patienten mit vorheriger csDMARD-Therapie oder einer zu Baseline bestehenden csDMARD-Therapie, welche ein unzureichendes Ansprechen oder Unverträglichkeit auf eine oder mehrere dieser vorherigen bzw. bestehenden csDMARD-Therapien hatten, wurden in die ITT In-Label Population eingeschlossen.
    - Folgende Arzneimittel sind zur Klasse der csDMARD zu zählen: Methotrexat, Leflunomid, Sulfasalazin und Ciclosporin. Diese csDMARD können gemäß EULAR-/ GRAPPA-Empfehlungen für die Behandlung von Patienten mit PsA angewendet werden [18, 21]. Die im Rahmen der RHAP Studie erlaubte Kombination von Ixekizumab mit anderen csDMARD als Methotrexat und der Implikationen für die vorliegende Nutzenbewertung wird im Abschnitt der demografischen sowie krankheitsbezogenen Charakteristika erörtert.
    - Ein unzureichendes Ansprechen oder eine Unverträglichkeit war definiert als: Zu Baseline bestehende Therapie oder Abbruch einer vorherigen Therapie aufgrund:
        - eines unzureichenden Ansprechens,
        - eines unerwünschten Ereignisses,
        - der Entscheidung des Patienten,
        - eines Therapieabschlusses (d.h. die Therapiemöglichkeit wurde vollständig ausgeschöpft und das Risiko-Nutzen-Profil erlaubte keine weitere Anwendung) und/oder
        - einer Kontraindikation.
    - Eine vorherige csDMARD-Therapie war definiert als eine csDMARD-Therapie, die vor der Randomisierung beendet wurde.
    - Eine aktuelle csDMARD-Therapie zu Baseline war definiert als Therapie, die sowohl vor als auch nach der ersten Dosis der Studienmedikation verabreicht, also während der Studie fortgesetzt wurde.

- Patienten mit assoziierter moderater bis schwerer Psoriasis (d.h. PASI > 10 und/oder BSA > 10) zu Baseline wurden von der ITT In-Label Population ausgeschlossen, da diese Patienten in der RHAP Studie keine durchgängig Zulassungs-konforme Ixekizumab-Dosierung (also Q2W/Q4W) bis Woche 24 erhielten.

  Falls Patienten zu Baseline fehlende Werte für den PASI und/oder BSA aufwiesen, wurde vom Verlauf des PASI Scores / BSA ab Woche 1 auf das Vorliegen keiner bzw. einer leichten vs. einer mittelschweren bis schweren Psoriasis zu Baseline zurückgeschlossen.

- Patienten im IXE Q2W- und Placebo-Arm wurden nicht in den Analysen berücksichtigt, weil diese Behandlungsarme keine Information für die Unterschiede zwischen der ZVT und der zugelassenen Ixekizumab-Dosierung zu Woche 24 liefern.

Tabelle 4-11 zeigt die Herleitung der ITT In-Label Population. Da für alle folgenden Abschnitte der vorliegenden Nutzenbewertung nur der Ixekizumab Q4W- und der Adalimumab-Arm relevant sind, beschränken sich alle Angaben und Resultate auf diese beiden Behandlungsarme, falls nicht abweichend spezifiziert.

Tabelle 4-11: Herleitung der ITT In-Label Population der RHAP Studie

	Anzahl der Patienten	
	IXE Q4W	**ADA**
ITT Population	**107**	**101**
Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis		
PASI oder BSA >10 zu Baseline	44	34
csDMARD-naive Patienten		
csDMARD-naiv	17	14
csDMARD-naive Patienten ohne assoziierte mittelschwere bis schwere Psoriasis		
csDMARD-Therapie naiv und (PASI ≤ 10 und BSA ≤ 10 zu Baseline)	12	11
Patienten mit assoziierter mittelschwerer bis schwerer Psoriasis und/oder csDMARD-naive Patienten		
PASI oder BSA >10 und/oder csDMARD-Therapie naiv	44 + 12 = 56	34 + 11 = 45
ITT In-label Population	**51**	**56**
ADA: Adalimumab; BSA: Body Surface Area; csDMARD: Konventionelles synthetisches (conventional synthetic) DMARD; DMARD: Disease Modifying Anti-Rheumatic Drug; ITT: Intention to treat; IXE: Ixekizumab; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; Q4W: Alle vier Wochen. In keinem der beiden Behandlungsarme traten Patienten mit vorheriger csDMARD-Therapie und dem Therapieabbruchgrund „Verfügbarkeit der Behandlung“ und „kann sich Behandlung nicht leisten“ auf.		

In der ITT Population wiesen im IXE Q4W-Arm 44 von 107 Patienten und im ADA-Arm 34 von 101 Patienten eine assoziierte mittelschwere bis schwere Psoriasis auf (PASI oder BSA >10 zu Baseline).

csDMARD-naiv waren 17 Patienten im IXE Q4W- und 14 Patienten im ADA-Arm. Von den csDMARD-naiven Patienten hatten im IXE Q4W-Arm 12 Patienten und im ADA-Arm 11 Patienten keine assoziierte mittelschwere bis schwere Psoriasis.

Somit hatten im IXE Q4W-Arm 56 Patienten (44 + 12) eine assoziierte mittelschwere bis schwere Psoriasis und/oder waren csDMARD-naiv; im ADA-Arm waren dies 45 (34 + 11) Patienten.

Folglich verblieben nach Anwendung der oben genannten Kriterien auf die ursprüngliche ITT Population der RHAP Studie 51 Patienten im IXE Q4W-Arm und 56 Patienten im ADA-Arm in der ITT In-Label Population.

Tabelle 4-12 fasst die Verteilung der Patienten nach csDMARD-Erfahrung und nach Psoriasis-Schweregrad für den IXE Q4W- und ADA-Arm in der ITT Population zusammen.

Tabelle 4-12: Verteilung der Patienten nach csDMARD-Erfahrung und nach Psoriasis Schweregrad in der ITT Population (IXE Q44 Arm und ADA-Arm)

IXE Q4-Arm			
	csDMARD-naiv	csDMARD-erfahren	Summe
Mittelschwere bis schwere Psoriasis [a]	5	39	44
Keine mittelschwere bis schwere Psoriasis [b]	12	51	63[c]
Summe	17	90	**107**
ADA-Arm			
	csDMARD-naiv	csDMARD-erfahren	Summe
Mittelschwere bis schwere Psoriasis [a]	3	31	34
Keine mittelschwere bis schwere Psoriasis [b]	11	56	67[c]
Summe	14	87	**101**

ADA: Adalimumab; BSA: Body Surface Area; csDMARD: Konventionelles synthetisches (conventional synthetic) DMARD; ITT: Intention to treat; IXE: Ixekizumab; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; Q4W: Alle vier Wochen.

[a] PASI und/oder BSA > 10.

[b] PASI und BSA ≤ 10.

[c] Insgesamt hatten 12 Patienten zu Baseline fehlende PASI- bzw. BSA-Werte (7 Patienten im IXE Q4W- und 5 Patienten im ADA-Arm). Der Verlauf des PASI Scores und BSA spricht bei diesen Patienten gegen das Vorliegen einer mittelschweren bis schweren Psoriasis zu Baseline; sie wurden daher als Patienten ohne assoziierte mittelschwere bis schwere Psoriasis gewertet: in Woche 1 wiesen 10 der 12 Patienten einen PASI Score ≤ 1,0 und/oder einen BSA ≤ 1 auf, bei einem Patient betrug der PASI Score 4,5; für einen weiteren Patient im IXE Q4W-Arm lagen keine PASI- und BSA-Daten zu Baseline und in Woche 1 vor, dieser Patient brach nach 13 Tagen die Behandlung ab.

Grau unterlegt sind die Patienten in der ITT In-Label Population.

Zusammenfassend wurde die ITT Population der RHAP Studie für die vorliegende Nutzenbewertung angepasst, um eine möglichst große Annäherung an die Zielpopulation bei Zulassungs-konformer Dosierung von Ixekizumab zu gewährleisten. Hierbei ist zu beachten, dass auf der Woche 24-Datengrundlage der Zusatznutzen für Patienten ohne assoziierte mittelschwere bis schwere Psoriasis im Teilanwendungsgebiet A1 direkt abgeleitet wird (ITT In-Label Population). Alle im Abschnitt 4.3 beschriebenen Auswertungen beziehen sich auf diese Patienten, falls nicht abweichend beschrieben. Für Patienten mit assoziierter mittelschwerer bis schwerer Psoriasis (PASI oder BSA > 10) liegen Daten mit der Zulassungs-konformen Ixekizumab Q2W-Dosierung im IXE Q2W-Arm bis Woche 12 vor. In Abschnitt

4.4.2 findet sich eine Kurzdarstellung dieser Daten sowie eine Rationale zur Übertragbarkeit der Ableitung des Zusatznutzens auf Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Psoriasis.

Weitere, in der vorliegenden Nutzenbewertung herangezogene, von der ITT In-Label Population abgeleitete Subpopulationen werden in der nachfolgenden Tabelle 4-13 beschrieben. Sie umfassen jeweils Patienten mit endpunktspezifischen Anzeichen und Symptomen zu Baseline. Diese Subpopulationen erlauben eine bessere Interpretierbarkeit der Anteile der Patienten mit einem Ansprechen, da die Grundvoraussetzung für ein Ansprechen ist, dass das jeweilige Anzeichen oder Symptom überhaupt zu Baseline vorliegt.

Tabelle 4-13: Beschreibung endpunktspezifischer Subpopulationen der RHAP Studie

Subpopulation	**Beschreibung**	**Anzahl Patienten in der jeweiligen Subpopulation**	
		IXE Q4W (Prozent bezogen auf ITT In-Label, N = 51)	**ADA** (Prozent bezogen auf ITT In-Label, N = 56)
Enthesitis In-Label Population	Patienten in der ITT In-Label Population mit Enthesitis (LEI > 0) zu Baseline	31 (60,8%)	27 (48,2%)
Daktylitis In-Label Population	Patienten in der ITT In-Label Population mit Daktylitis (LDI-B > 0) zu Baseline	17 (33,3%)	9 (16,1)
Ps In-Label Population[a]	Patienten in der ITT In-Label Population mit BSA ≥ 3% zu Baseline	25 (49,0%)	29 (51,8)
Nail Ps In-Label Population	Patienten in der ITT In-Label Population mit psoriatischem Nagelbefall (NAPSI > 0) zu Baseline	26 (51,0%)	37 (66,1)

ADA: Adalimumab; BSA: Body Surface Area; ITT: Intention to treat; IXE: Ixekizumab; LDI-B: Leeds Dactylitis Index-Basic; LEI: Leeds Enthesitis Index; Ps: Psoriasis; NAPSI: Nail Psoriasis Severity Index; Q4W: Alle vier Wochen.

[a] Das Vorliegen eines DLQI Total Scores (0,1) in Woche 24 wurde ebenfalls in der Ps In Label Population ausgewertet, allerdings unabhängig vom Vorliegen eines DLQI (0,1) zu Baseline.

Beschreibung der Patientendisposition

Der Patientenfluss für Patienten der ITT Population und der ITT In-Label Population wird jeweils gemäß CONSORT-Flow-Chart dargestellt (siehe Abbildung 4-4 und Abbildung 4-5).

Demografische sowie krankheitsbezogene Charakteristika der ITT In-Label Population und Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

In Tabelle 4-14 sind die demographischen und krankheitsbezogenen Charakteristika der ITT In-Label Population der RHAP Studie dargestellt.

Tabelle 4-14: Charakterisierung der Studienpopulationen (ITT In-Label Population) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Merkmal	IXE Q4W N = 51	ADA N = 56
Alter (Jahre)		
MW	50,2	48,4
SD	10,53	11,16
Geschlecht (Anzahl [%])		
Weiblich	33 (64,7)	33 (58,9)
Männlich	18 (35,3)	23 (41,1)
Ethnische Zugehörigkeit(Anzahl [%])		
Amerikaner, Indianer oder Ureinwohner Alaskas	1 (2,0)	1 (1,8)
Asiatisch	2 (3,9)	2 (3,6)
Schwarze oder Afroamerikanisch	0 (–)	0 (–)
Ureinwohner Hawaiis oder weitere pazifische Inselbewohner	0 (–)	0 (–)
Weiß	48 (94,1)	53 (94,6)
Mehrere Zugehörigkeiten	0 (–)	0 (–)
Unbekannt	0 (–)	0 (–)
Gewicht (kg)		
MW	80,1	90,9
SD	18,20	19,63
Body-Mass-Index (BMI)		
MW	28,6	32,8
SD	6,62	13,63
Dauer der PsA Erkrankung (Jahre)[a]		
MW	11,1	7,9
SD	11,21	6,03
DAS28-CRP Score		
MW	4,8	4,8
SD	1,05	0,95
PASI Score		
MW	3,3	2,6
SD	2,48	2,38
PASI Score (Ps In-Label Population)		

Merkmal	IXE Q4W N = 51	ADA N = 56
MW	4,4	3,2
SD	2,62	2,37
Prozentualer Anteil betroffener Körperoberfläche (BSA)		
MW	4,1	4,2
SD	3,04	3,20
Prozentualer Anteil betroffener Körperoberfläche (BSA) (Ps In-Label Population)		
MW	6,2	6,4
SD	2,38	2,46
DLQI Total Score		
MW	4,1	4,3
SD	3,96	4,65
DLQI Total Score (Ps In-Label Population)		
MW	5,7	5,1
SD	4,28	5,59
Patienten mit csDMARD-Kombinationstherapie (Anzahl [%])[b]		
Ja	40 (78,4)	45 (80,4)
Methotrexat	32 (62,7)	36 (64,3)
Methotrexat Natrium	1 (2,0)	4 (7,1)
Leflunomid	3 (5,9)	4 (7,1)
Sulfasalazin	6 (11,8)	1 (1,8)
Nein	11 (21,6)	11 (19,6)
Patienten mit vor Randomisierung abgebrochener bzw. abgeschlossener csDMARD-Therapie (Anzahl [%])[c]		
Jegliche	11 (21,6)	11 (19,6)
Methotrexat	7 (13,7)	8 (14,3)
Leflunomid	7 (13,7)	5 (8,9)
Sulfasalazin	3 (5,9)	4 (7,1)
Ciclosporin	1 (2,0)	0 (–)

Merkmal	IXE Q4W N = 51	ADA N = 56
ADA: Adalimumab; BMI: Body-Mass-Index; BSA: Body Surface Area; eCRF: elektronisches Datenerhebungsformular (electronic Case Report Form); csDMARD: Konventionelles synthetisches (conventional synthetic) DMARD; DAS28-CRP: Disease Activity Score - C reactive Protein; DLQI: Dermatology Life Quality Index; IXE: Ixekizumab; MW: Mittelwert; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; PsA: Psoriasis-Arthritis; Q4W: Alle vier Wochen; SD: Standardabweichung. [a] Zeit seit erster Diagnose der PsA. [b] Es ist davon auszugehen, dass für solche Patienten, die bereits zu Studienbeginn eine csDMARD-Therapie erhielten und diese Therapie nach Randomisierung fortführten, ein zusätzlicher Behandlungsbedarf bestand, eine zusätzliche Gabe von Adalimumab bzw. Ixekizumab zu rechtfertigen [4]. [c] Dokumentierter Abbruch bzw. Abschluss der csDMARD-Anwendung vor Randomisierung aufgrund von unzureichendem Ansprechen, Kontraindikation, unerwünschten Ereignissen, Entscheidung des Patienten, Therapie-Abschluss (d.h. eine Therapiemöglichkeit wurde vollständig ausgeschöpft und das Risiko-Nutzen-Profil erlaubt keine weitere Anwendung desselben Wirkstoffs) nach eCRF-Eintrag.		

In der ITT In-Label Population betrug das mittlere Alter in beiden Behandlungsarmen ca. 50 Jahre. Mehr als die Hälfte der Patienten war weiblich und in Bezug auf die ethnische Zugehörigkeit war die überwiegende Mehrheit der Patienten Weiß (ca. 95%).

Die mittlere (SD) Dauer der Erkrankung betrug 11,1 (11,21) Jahre im IXE Q4W-Arm und 7,9 (6,03) Jahre im ADA-Arm. Über drei Viertel der Patienten erhielten eine Kombinationstherapie mit csDMARD; Methotrexat wurde in beiden Armen am häufigsten als Kombinationspartner verabreicht. Leflunomid als Kombinationspartner erhielten 3 Patienten im IXE Q4W-Arm und 4 Patienten im ADA-Arm. Sulfasalazin erhielten 6 Patienten im IXE Q4W-Arm und 1 Patient im ADA-Arm. Nachdem nur die Minderheit der Patienten (< 20%) im IXE Q4W-Arm ein von Methotrexat abweichendes csDMARD erhielten, erfüllen über 80% der Patienten in der ITT In-Label Population das Einschlusskriterium einer Ixekizumab Monotherapie bzw. eines Zulassungs-konformen Kombinationspartners (also Methotrexat im Falle von Ixekizumab).

Jeweils weniger als ein Viertel der Patienten erhielt eine Ixekizumab- bzw. Adalimumab-Monotherapie. Von den Patienten unter Ixekizumab- bzw. Adalimumab-Monotherapie hatte die Mehrheit der Patienten in der Vergangenheit entweder Methotrexat oder Leflunomid erhalten.

Über 80% der Patienten erhielten eine Zulassungs-konforme Anwendung von Ixekizumab bzgl. des Kombinationspartners Methotrexat. Darüber hinaus zeigen Auswertungen des ACR 50-Ansprechens sowie zur Sicherheit, dass die unter Ixekizumab in Kombination mit Methotrexat und unter Ixekizumab in Kombination mit Sulfasalazin bzw. Leflunomid beobachteten Outcomes vergleichbar waren [83]. Es ist davon auszugehen, dass auch in der vorliegenden Nutzenbewertung die Art des kombinierten csDMARD keinen relevanten Einfluss auf die Resultate der Wirksamkeits- und Sicherheits-Outcomes hat. Für Adalimumab liegen bezüglich der csDMARD Kombinationspartner keine Einschränkungen gemäß Fachinformation vor [9].

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Zur Darstellung der Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext wurde ein Vergleich der Patientencharakteristika von Patienten in der ITT In-label Population der RHAP Studie mit Patientencharakteristika der Kerndokumentation Rheuma durchgeführt [84] (siehe Tabelle 4-15).

Tabelle 4-15: Patientencharakteristika der Kerndokumentation Rheuma

Merkmal	**Kerndokumentation Rheuma N = 1.337**
Alter (Jahre)	
MW	57,5
SD	13,1
Geschlecht (Anzahl [%])	
Weiblich	50,7%
Männlich	49,3%
Dauer der PsA Erkrankung (Jahre)[a]	
MW	14,0
SD	10,7
DAS28-CRP Score	
MW	2,6
SD	1,1
PASI Score	
MW	0,7
SD	1,4
DLQI Total Score	
MW	3,2
SD	4,6

DAS28-CRP: Disease Activity Score – C-reactive Protein; DLQI: Dermatology Life Quality Index; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; MW: Mittelwert; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; PsA: Psoriasis-Arthritis; SD: Standardabweichung.
[a] Zeit seit erster Diagnose der PsA.

Bezüglich Alter und Geschlechterverteilung zeigten sich keine relevanten Unterschiede zwischen den Patienten in der ITT In-label Population und den Patienten der Kerndokumentation Rheuma.

Die durchschnittliche Dauer der PsA-Erkrankung liegt bei Patienten in der ITT In-Label Population leicht unter derjenigen in der Kerndokumentation Rheuma. Dies ist darauf zurückzuführen, dass die Patienten in der ITT In-Label Population etwas jünger waren als die Patienten der Kerndokumentation Rheuma. Zudem wurden in der ITT In-Label Population nur

Patienten mit unzureichendem Ansprechen auf oder Unverträglichkeit einer csDMARD-Therapie berücksichtigt. Spätere Therapielinien (z.B. nach Versagen einer bDMARD-Therapie) sind im Gegensatz zum Datensatz der Kerndokumentation Rheuma nicht enthalten.

Der durchschnittliche DAS28-CRP Score in der ITT In-Label Population liegt über demjenigen der Kerndokumentation Rheuma, da nur Patienten eingeschlossen wurden, die nach einem unzureichenden Ansprechen auf oder einer Unverträglichkeit gegenüber der Vortherapie eine aktive Erkrankung aufweisen. Im Datensatz der Kerndokumentation Rheuma liegt eine derartige Einschränkung der Patientenpopulation nicht vor, sodass dort durchschnittlich niedrigere Entzündungswerte zu erwarten sind. Selbiges gilt entsprechend für den durchschnittlichen PASI Score und DLQI Total Score.

Die Patientencharakteristika in der ITT In-Label Population der RHAP Studie und der Kerndokumentation Rheuma können als im Wesentlichen vergleichbar angesehen werden. Bestehende Unterschiede können plausibel erklärt werden. Weiterhin waren fast alle Patienten der RHAP Studie weiß (ca. 95%).

Somit ist die Übertragbarkeit der Studienergebnisse der RHAP Studie auf den deutschen Versorgungskontext als gegeben anzusehen.

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 4-16: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungs-sequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
RHAP	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Es handelt sich um eine adäquat randomisierte, doppelblind durchgeführte Studie mit Double-Dummy-Verfahren. Aus den Studienunterlagen gehen keine Hinweise auf eine

ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder auf sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren, hervor.

In der Gesamtschau wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

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

Tabelle 4-17: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie **Outcome / Messinstrument** Endpunkt (Operationalisierung)	**Mortalität**	**Morbidität**	**Gesundheits-bezogene Lebens-qualität**	**Sicherheit**
RHAP	ja	ja	ja	ja
Mortalität				
Gesamtmortalität	●			
Morbidität				
Zusammengesetzte Endpunkte				
Verbesserung der Gelenksymptomatik – ACR 70				
ACR 70-Ansprechen		●		
Krankheitsaktivität Gelenke – Disease Activity Score – C-reactive Protein (DAS28-CRP)				
Veränderung des DAS28-CRP Scores ggü. Baseline		●		
Minimale Krankheitsaktivität PsA –Minimum Disease Activity ($MDA_{sPGA/PASI}$)				
Erreichen einer minimalen Krankheitsaktivität ($MDA_{sPGA/PASI}$)		●		
Einzel-Endpunkte				
Druckschmerzhafte Gelenke bzw. geschwollene Gelenke - Tender Joint Count (TJC) bzw. Swollen Joint Count (SJC)				
Veränderung der Anzahl der druckschmerzhaften Gelenke ggü. Baseline		●		
Veränderung der Anzahl der geschwollenen Gelenke ggü. Baseline		●		
Enthesitis – Leeds Enthesitis Index (LEI)				
Erreichen eines LEI Total Score = 0 [a]		●		
Daktylitis - Leeds Dactylitis Index-Basic (LDI-B)				

Studie **Outcome / Messinstrument** Endpunkt (Operationalisierung)	**Mortalität**	**Morbidität**	**Gesundheits-bezogene Lebens-qualität**	**Sicherheit**
Erreichen eines LDI-B Score = 0 [b]		●		
Gelenkschmerzen - Patient Assessment of Pain (PAP VAS)				
Veränderung des PAP VAS Scores ggü. Baseline		●		
Fatigue - Fatique Severity Numeric Rating Scale (NRS)				
Veränderung des Fatique Severity NRS Scores ggü. Baseline		●		
Körperlicher Funktionsstatus - Health Assessment Questionnaire-Disability Index (HAQ-DI)				
Verbesserung im HAQ-DI Score ≥ 0,35		●		
Krankheitsaktivität gemäß Patient - Patient's Global Assessment of Disease Activity (PatGA VAS)				
Veränderung des PatGA VAS Scores ggü. Baseline		●		
Krankheitsaktivität Spondylitis Ankylosans - Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI)				
Veränderung des BASDAI Scores ggü. Baseline		●		
Hautsymptomatik - Psoriasis Area and Severity Index (PASI)				
PASI 75-Ansprechen [c]		●		
PASI 90-Ansprechen [c]		●		
PASI 100-Ansprechen [c]		●		
Psoriatischer Fingernagelbefall - Nail Psoriasis Severity Index (NAPSI)				
Erreichen eines NAPSI Score = 0 [d]		●		
Gesundheitszustand - EQ-5D				
Veränderung des EQ-5D VAS Scores ggü. Baseline		●		
Gesundheitsbezogene Lebensqualität				
Generische gesundheitsbezogene Lebensqualität - SF-36				
Verbesserung des SF-36 Scores im PCS ≥ 5,0 bzw. MCS ≥ 5,0			●	
Krankheitsspezifische Lebensqualität - Dermatology Life Quality Index (DLQI)				
DLQI Total Score (0,1)			●	
Sicherheit				
Jegliche unerwünschte Ereignisse				
Unerwünschte Ereignisse				●
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse				●
Abbruch der Behandlung wegen				●

Studie **Outcome / Messinstrument** Endpunkt (Operationalisierung)	**Mortalität**	**Morbidität**	**Gesundheitsbezogene Lebensqualität**	**Sicherheit**
unerwünschten Ereignissen				
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse nach SOC				
Infektionen und parasitäre Erkrankungen				●
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts				●
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort				●
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen				●

ACR: American College of Rheumatology; BASDAI: Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; BSA: Body Surface Area; DAS28-CRP: Disease Activity Score – C-reactive Protein; DLQI: Dermatology Life Quality Index; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; EQ-5D VAS: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions visuelle Analogskala; Fatigue NRS: Fatique Severity Numeric Rating Scale; HAQ-DI: Health Assessment Questionnaire-Disability Index; LDI-B: Leeds Dactylitis Index-Basic; LEI: Leeds Enthesitis Index; MCS: Mental Component Summary; MDA; Minimal Disease Activity; NAPSI: Nail Psoriasis Severity Index; PAP VAS: Patient Assessment of Pain visuelle Analogskala; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; PatGA VAS: Patient's Global Assessment of Disease Activity visuelle Analogskala; PCS: Physical Component Summary; Ps: Psoriasis; PsA: Psoriasis-Arthritis; SF-36: 36-Item Short Form Health Survey; SJC: Swollen Joint Count; TJC: Tender Joint Count.

[a] In Enthesitis In-Label Population, d.h. bei Patienten mit Enthesitis zu Baseline.

[b] In Daktylitis In-Label Population, d.h. bei Patienten mit Daktylitis zu Baseline.

[c] In Ps In-Label Population, d.h. bei Patienten mit Psoriasis (BSA ≥ 3%) zu Baseline.

[d] In Nail Ps In-Label Population, d.h. bei Patienten mit psoriatischem Nagelbefall zu Baseline.

Ergänzende Endpunkte sind in den jeweiligen Operationalisierungstabellen beschrieben und in Anhang 4-G dargestellt.

4.3.1.3.1 Endpunkte aus der RCT RHAP

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

4.3.1.3.1.1.1 Gesamtmortalität

Tabelle 4-18: Operationalisierung von Gesamtmortalität

Studie	Operationalisierung

RHAP	Die Gesamtmortalität wurde als die Anzahl der Todesfälle (jeglicher Ursache) ab dem Zeitpunkt der Randomisierung definiert.
	Die Anzahl der Todesfälle wurde in der Safety In-Label 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 hat (nach Abbruch oder Abschluss der Studie), wenn der Tod
	  o die Folge eines während der Studie ausgelösten Prozesses war, unabhängig davon, wann er tatsächlich auftrat,
	  o oder während der Nachbeobachtungsperiode nach Beendigung der Studienmedikation auftrat.
	Für weitere Details zur Gesamtmortalität, siehe Abschnitt 4.2.5.2.
	Folgender Endpunkt wird für die Safety In-Label Population berichtet:
	• Gesamtmortalität
	Für die Ableitung des Zusatznutzens wurde die Auswertung der Gesamtmortalität herangezogen.

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 4-19: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesamtmortalität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Es handelt sich um eine doppelblind durchgeführte Studie mit Double-Dummy-Verfahren. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Aus den Studienunterlagen gehen keine Hinweise auf

eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder auf sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren, hervor.

In der Gesamtschau wird das Verzerrungspotenzial 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

Tabelle 4-20: Ergebnisse für Gesamtmortalität in RCT RHAP mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety In-Label Population)

Studie **Zielgröße** Endpunkt	**IXE Q4W** **Pat. mit Ereignis n/N (%)**	**ADA** **Pat. mit Ereignis n/N (%)**	**IXE Q4W vs. ADA** **RR [95% KI]**	**OR [95% KI]**	**RD [95% KI] p-Wert[a]**
RHAP					
Mortalität					
Gesamtmortalität	0/51 (0,0)	0/56 (0,0)	n.e.	n.e.	0,0 n.e.

ADA: Adalimumab; IXE: Ixekizumab; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; n.e.: nicht evaluierbar; OR: Odds Ratio; Q4W: Alle vier Wochen; RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko.

[a] p-Wert mittels Fisher's Exact Test wurde nicht bestimmt.

Es traten keine Todesfälle auf.

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

Mittels der in Abschnitt 4.2.3 beschriebenen Informationsbeschaffung wurde nur eine relevante RCT (RHAP) identifiziert, die den vordefinierten Kriterien entspricht (siehe Abschnitt 4.3.1.1.4). Damit entfällt die Durchführung von Metaanalysen. Dies gilt auch für alle weiteren Endpunkte.

4.3.1.3.1.2 Morbidität

4.3.1.3.1.2.1 Verbesserung der Gelenksymptomatik – ACR 70

Tabelle 4-21: Operationalisierung von Verbesserung der Gelenksymptomatik – ACR 70

Studie	Operationalisierung
RHAP	Die ACR-Ansprechkriterien dienen der Messung der Schwere bzw. Verbesserung der Gelenksymptomatik und setzen sich aus den folgenden sechs Variablen zusammen: • TJC(68)/SJC(66) • HAQ-DI Score • PAP VAS Score • PhGA VAS Score • PatGA VAS Score • CRP (mg/L) Ein sogenanntes ACR 70-Ansprechen ist definiert als eine mindestens 70%ige Verbesserung in der Anzahl der druckschmerzhaften und der geschwollenen Gelenke sowie eine jeweils mindestens 70%ige Verbesserung in mindestens drei der verbleibenden fünf Variablen, also HAQ-DI, PAP VAS, PhGA VAS, PatGA VAS und CRP. Für weitere Details zum ACR 70-Ansprechen, siehe Abschnitt 4.2.5.2. Für die Erhebungszeitpunkte, siehe Tabelle 4-105. Die statistische Auswertung des folgenden Endpunkts wird für Patienten in der ITT In-Label Population berichtet: • Anteil der Patienten mit ACR 70-Ansprechen Die Ergebnisse der Einzelvariablen TJC(68)/SJC(66), HAQ-DI Score, PAP VAS Score und PatGA VAS Score werden als patientenrelevante Variablen in einem späteren Teil des Abschnitts 4.3 des vorliegenden Moduls berichtet. Die Variablen PhGA VAS Score (Tabelle 4-166) und CRP (mg/L) (Tabelle 4-167) werden im Anhang 4-G dargestellt, da eine unmittelbare Patientenrelevanz nicht gegeben scheint. **Für die Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens wurde die Auswertung des Anteils der Patienten mit ACR 70-Ansprechen herangezogen.**
ACR: American College of Rheumatology; CRP: c-reaktives Protein; HAQ-DI: Health Assessment Questionnaire-Disability Index; ITT: Intention to treat; PAP VAS: Patient Assessment of Pain visuelle Analogskala; PhGA VAS: Physician's Global Assessment of Disease Activity visuelle Analogskala; PatGA VAS: Patient's Global Assessment of Disease Activity visuelle Analogskala; SJC: Swollen Joint Count; TJC: Tender Joint Count.	

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

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

Tabelle 4-22: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Verbesserung der Gelenksymptomatik – ACR 70 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**
RHAP	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Es handelt sich um eine doppelblind durchgeführte Studie mit Double-Dummy-Verfahren. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Aus den Studienunterlagen gehen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder auf sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren, hervor.

In der Gesamtschau wird das Verzerrungspotenzial 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.

Verbesserung der Gelenksymptomatik - ACR 70

Tabelle 4-23: Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit Verbesserung der Gelenksymptomatik - ACR 70 in RCT RHAP mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT In-Label Population)

Studie **Zielgröße** Endpunkt	**IXE Q4W** **Pat. mit Ereignis n/N (%)**	**ADA** **Pat. mit Ereignis n/N (%)**	**IXE Q4W vs. ADA** **RR [95% KI]**	**OR [95% KI]**	**RD [95% KI] p-Wert[a]**
RHAP					
Morbidität - Verbesserung der Gelenksymptomatik					
ACR 70-Ansprechen	13/51 (25,5)	15/56 (26,8)	0,95 [0,50; 1,80]	0,94 [0,39; 2,22]	-0,01 [-0,18; 0,15] 1,000

ACR: American College of Rheumatology; ADA: Adalimumab; IXE: Ixekizumab; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; OR: Odds Ratio; Q4W: Alle vier Wochen; RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko.

[a] p-Wert wurde mittels Fisher's Exact Test bestimmt.
Fehlende Daten wurden mittels Non-Responder-Imputation ersetzt.

Der Anteil der Patienten mit ACR 70-Ansprechen war zwischen den Behandlungsarmen vergleichbar und betrug 25,5% im IXE Q4W-Arm vs. 26,8% im ADA-Arm (RR = 0,95; 95% KI [0,50; 1,80]; p = 1,000).

4.3.1.3.1.2.2 Krankheitsaktivität Gelenke – Disease Activity Score – C-reactive Protein (DAS28-CRP)

Tabelle 4-24: Operationalisierung von Krankheitsaktivität Gelenke - DAS28-CRP

Studie	Operationalisierung
RHAP	Der DAS28-CRP zeigt die Krankheitsaktivität mit Fokus auf die Gelenke an und setzt sich aus den folgenden drei Variablen zusammen: • TJC(28)/SJC(28) • PatGA VAS Score • CRP (mg/L) Da für CRP keine festen Unter- und Obergrenzen existieren, kann die (min-max) Spanne des DAS28-CRP nicht exakt angegeben werden; sie bewegt sich zwischen ca. 1-9,4. Für weitere Details zum DAS28-CRP, siehe Abschnitt 4.2.5.2. Für die Erhebungszeitpunkte der Einzelvariablen, siehe Tabelle 4-105. Die statistische Auswertung des folgenden Endpunkts wird für Patienten in der ITT In-Label Population berichtet: • Veränderung des DAS28-CRP Scores ggü. Baseline Die Ergebnisse der Einzelvariablen TJC/SJC und PatGA VAS Score werden als patientenrelevante Variablen in einem späteren Teil des Abschnitts 4.3 des vorliegenden Moduls berichtet. Die Variable CRP (mg/L) wird im Anhang 4-G (Tabelle 4-167) dargestellt. **Für die Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens wurde die Auswertung der Veränderung des DAS28-CRP Scores ggü. Baseline herangezogen.**
CRP: c-reaktives Protein; DAS28-CRP: Disease Activity Score – C-reactive Protein; ITT: Intention to treat; PatGA VAS: Patient's Global Assessment of Disease Activity visuelle Analogskala; SJC: Swollen Joint Count; TJC: Tender Joint Count.	

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 4-25: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Krankheitsaktivität Gelenke - DAS28-CRP 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**
RHAP	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Es handelt sich um eine doppelblind durchgeführte Studie mit Double-Dummy-Verfahren. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die MMRM-Analyse hat die zu Grunde liegende Annahme, dass fehlende Werte missing at random (MAR) sind. Die vorliegenden Daten weisen nicht darauf hin, dass diese Annahme verletzt ist. Aus den Studienunterlagen gehen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder auf sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren, hervor.

In der Gesamtschau wird das Verzerrungspotenzial 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 der Krankheitsaktivität Gelenke - DAS28-CRP

Tabelle 4-26: Ergebnisse für die Veränderung der Krankheitsaktivität Gelenke (DAS28-CRP) ggü. Baseline in RCT RHAP mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT In-Label Population) - MMRM-Analyse

Studie **Zielgröße** Endpunkt	**IXE Q4W (N = 51)**			**ADA (N = 56)**			**IXE Q4W vs. ADA**
	Baseline **N'** **MW** **(SD)**	**Wo 24** **N'** **MW** **(SD)**	**Δ** **LS Mean** **(SE)[a]**	**Baseline** **N'** **MW** **(SD)**	**Wo 24** **N'** **MW** **(SD)**	**Δ** **LS Mean** **(SE)[a]**	**Differenz Δ** **[95% KI]** **p-Wert[a]** **Hedges' g** **[95% KI]**
RHAP							
Morbidität - Krankheitsaktivität Gelenke							
DAS28-CRP Score	51 4,81 (1,05)	51 2,75 (0,99)	-2,09 (0,16)	55 4,77 (0,95)	56 3,01 (1,38)	-1,77 (0,16)	-0,33 [-0,73; 0,08] 0,110 -0,30 [-0,70; 0,10]

ADA: Adalimumab; csDMARD: Konventionelles synthetisches (conventional synthetic) DMARD; DAS28-CRP: Disease Activity Score - C-reactive Protein; IXE: Ixekizumab; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last Observation Carried Forward; LS: Least Squares; MMRM: Gemischtes Modell für wiederholte Messungen (Mixed Model for Repeated Measurements); MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten in der ITT In-Label Population; N': Anzahl der Patienten in der Analyse; Q4W: Alle vier Wochen; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; Wo: Woche.

[a] Δ LS Mean, SE und p-Wert wurden aus einem Modell für Messwiederholungen mit gemischten Effekten bestimmt (MMRM-Analyse). Das Modell enthielt Terme für Behandlung, Visite, geografische Region und csDMARD-Erfahrung, den Baseline Wert als Kovariate sowie die Interaktion von Visite mit Behandlung.

Kontinuierliche Daten wurden als Mittelwerte und Standardabweichung zu Baseline und zu Woche 24 zusammengefasst. Patienten mit fehlenden Werten zu Woche 24 wurden mittels LOCF ersetzt.
Δ entspricht der mittleren Veränderung gegenüber Baseline; Differenz Δ entspricht der LS Mean Differenz zwischen den Behandlungsarmen.

Zu Baseline war der mittlere (SD) DAS28-CRP Score im IXE Q4W- und ADA-Arm vergleichbar (4,81 [1,05] bzw. 4,77 [0,95]).

Von Baseline bis Woche 24 zeigte sich in beiden Behandlungsarmen eine Abnahme des DAS28-CRP Scores: Im IXE Q4W-Arm betrug die mittlere (SE) Veränderung -2,09 (0,16) und im ADA-Arm -1,77 (0,16). Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war statistisch nicht signifikant (Differenz Δ = -0,33; 95% KI [-0,73; 0,08]; p = 0,110).

4.3.1.3.1.2.3 Minimale Krankheitsaktivität PsA – Minimum Disease Activity ($MDA_{sPGA/PASI}$)

Tabelle 4-27: Operationalisierung von Minimale Krankheitsaktivität PsA – Minimum Disease Activity ($MDA_{sPGA/PASI}$)

Studie	Operationalisierung
RHAP	Die Kriterien für eine minimale Krankheitsaktivität (MDA) berücksichtigen sowohl die muskuloskelettale als auch dermatologische Krankheitsmanifestation. Es werden zwei Versionen des MDA - sPGA und PASI basiert – verwendet. In die Einstufung als $MDA_{sPGA/PASI}$ fließen folgende sieben Variablen ein, wobei per Definition bei Erfüllung von mindestens fünf der folgenden Kriterien eine MDA vorliegt: • TJC(68) ≤ 1 • SJC(66) ≤ 1 • PASI Score ≤ 1 bzw. sPGA (0,1) oder BSA ≤ 3% • PAP VAS Score ≤ 15 mm • PatGA VAS Score ≤ 20 mm • HAQ-DI Score ≤ 0,5 • LEI Score ≤ 1 Die Enthesitis und der PASI wurden nur bei Patienten erhoben, welche zum Erhebungszeitpunkt eine Enthesitis bzw. Psoriasis aufwiesen. Falls die Patienten zum Erhebungszeitpunkt keine Enthesitis bzw. Psoriasis zeigten, wurden die entsprechenden Scores auf den Wert 0 gesetzt. Für weitere Details zur MDA, siehe Abschnitt 4.2.5.2. Für die Erhebungszeitpunkte der Einzelvariablen, siehe Tabelle 4-105. Die statistische Auswertung folgender Endpunkte werden für Patienten in der ITT In-Label Population berichtet: • Anteil der Patienten mit Erreichen einer MDA_{sPGA} • Anteil der Patienten mit Erreichen einer MDA_{PASI} Die Ergebnisse aller Einzelvariablen der MDA werden als patientenrelevante Variablen in einem späteren Teil des Abschnitts 4.3 des vorliegenden Moduls berichtet. **Für die Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens wurde die Auswertung des Anteils der Patienten mit Erreichen einer $MDA_{sPGA/PASI}$ herangezogen.**
BSA: Body Surface Area; HAQ DI: Health Assessment Questionnaire-Disability Index; ITT: Intention to treat; LEI: Leeds Enthesitis Index; MDA: Minimal Disease Activity; PAP VAS: Patient Assessment of Pain visuelle Analogskala; PASI Psoriasis Area Severity Index; PatGA VAS: Patient's Global Assessment of Disease Activity visuelle Analogskala; SJC: Swollen Joint Count; sPGA: static Physician's Global Assessment; TJC: Tender Joint Count.	

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 4-28: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Minimale Krankheitsaktivität PsA – Minimum Disease Activity ($MDA_{sPGA/PASI}$) 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**
RHAP	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Es handelt sich um eine doppelblind durchgeführte Studie mit Double-Dummy-Verfahren. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Aus den Studienunterlagen gehen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder auf sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren, hervor.

In der Gesamtschau wird das Verzerrungspotenzial 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.

Erreichen einer minimalen Krankheitsaktivität PsA ($MDA_{sPGA/PASI}$)

Tabelle 4-29: Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit Erreichen einer minimalen Krankheitsaktivität ($MDA_{sPGA/PASI}$) in RCT RHAP mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT In-Label Population)

	IXE Q4W	**ADA**	**IXE Q4W vs. ADA**		
Studie **Zielgröße** Endpunkt	**Pat. mit Ereignis n/N (%)**	**Pat. mit Ereignis n/N (%)**	**RR [95% KI]**	**OR [95% KI]**	**RD [95% KI] p-Wert[a]**
RHAP					
Morbidität - Minimale Krankheitsaktivität PsA					
Erreichen einer MDA_{sPGA}	18/51 (35,3)	19/56 (33,9)	1,04 [0,62; 1,75]	1,06 [0,48; 2,36]	0,01 [-0,17; 0,19] 1,000
Erreichen einer MDA_{PASI}	18/51 (35,3)	17/56 (30,4)	1,16 [0,68; 2,00]	1,25 [0,56; 2,81]	0,05 [-0,13; 0,23] 0,681

ADA: Adalimumab; IXE: Ixekizumab; KI: Konfidenzintervall; MDA: Minimal Disease Activity; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; OR: Odds Ratio; Q4W: Alle vier Wochen; RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko; sPGA: static Physician's Global Assessment.

[a] p-Wert wurde mittels Fisher's Exact Test bestimmt.

Fehlende Daten wurden mittels Non-Responder-Imputation ersetzt.

Der Anteil Patienten mit Erreichen einer minimalen Krankheitsaktivität betrug im IXE Q4W-Arm 35,3% (MDA_{sPGA} und MDA_{PASI}) und im ADA-Arm 33,9% (MDA_{sPGA}) bzw. 30,4% (MDA_{PASI}). Es ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen (MDA_{sPGA}: RR = 1,04; 95% KI [0,62; 1,75]; p = 1,000 / MDA_{PASI}: RR = 1,16; 95% KI [0,68; 2,00]; p = 0,681).

4.3.1.3.1.2.4 Druckschmerzhafte Gelenke bzw. geschwollene Gelenke - Tender Joint Count (TJC) bzw. Swollen Joint Count (SJC)

Tabelle 4-30: Operationalisierung von Tender Joint Count (TJC) bzw. Swollen Joint Count (SJC)

Studie	Operationalisierung
RHAP	Die Ermittlung der Anzahl der von Druckschmerzen bzw. Schwellung betroffenen Gelenke anhand des 66/68 Joint Count (TJC[68]/SJC[66]) gilt als geeignete Messmethode zur Gelenksymptomatik bei der PsA. Mittels einer 2-Punkte Skala wird das Vorhandensein eines Druckschmerzes bzw. einer Schwellung des jeweiligen Gelenks ermittelt: • 0 Punkte: Kein Druckschmerz bzw. keine Schwellung vorhanden • 1 Punkt: Druckschmerz bzw. Schwellung vorhanden Für weitere Details zum TJC[68]/SJC[66], siehe Abschnitt 4.2.5.2. Für die Erhebungszeitpunkte, siehe Tabelle 4-105. Die statistische Auswertung der folgenden Endpunkte wird für Patienten in der ITT In-Label Population berichtet: • Veränderung der Anzahl der druckschmerzhaften Gelenke ggü. Baseline • Veränderung der Anzahl der geschwollenen Gelenke ggü. Baseline **Für die Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens wurde die Auswertung der Veränderung der Anzahl der druckschmerzhaften bzw. geschwollenen Gelenke ggü. Baseline herangezogen.**
ITT: Intention to treat ; SJC: Swollen Joint Count; TJC: Tender Joint Count.	

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 4-31: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkte ermittelt anhand des Tender Joint Count (TJC) bzw. Swollen Joint Count (SJC) 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
RHAP	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Es handelt sich um eine doppelblind durchgeführte Studie mit Double-Dummy-Verfahren. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die MMRM-Analyse hat die zu Grunde liegende Annahme, dass fehlende Werte missing at random (MAR) sind. Die vorliegenden Daten weisen nicht darauf hin, dass diese Annahme verletzt ist. Aus den Studienunterlagen gehen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder auf sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren, hervor.

In der Gesamtschau wird das Verzerrungspotenzial 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 der Anzahl der druckschmerzhaften bzw. geschwollenen Gelenke

Tabelle 4-32: Ergebnisse für die Veränderung der Anzahl der druckschmerzhaften bzw. geschwollenen Gelenke ggü. Baseline in RCT RHAP mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT In-Label Population) – MMRM-Analyse

	IXE Q4W (N = 51)			**ADA (N = 56)**			**IXE Q4W vs. ADA**
Studie **Zielgröße** Endpunkt	**Baseline** **N'** **MW** **(SD)**	**Wo 24** **N'** **MW** **(SD)**	**Δ** **LS Mean** **(SE)[a]**	**Baseline** **N'** **MW** **(SD)**	**Wo 24** **N'** **MW** **(SD)**	**Δ** **LS Mean** **(SE)[a]**	**Differenz Δ** **[95% KI]** **p-Wert[a]** **Hedges' g** **[95% KI]**
RHAP							
Morbidität - Druckschmerzhafte bzw. geschwollene Gelenke							
TJC(68)	51 19,00 (13,10)	51 6,06 (7,26)	-13,96 (1,19)	56 17,54 (12,88)	56 8,77 (11,11)	-10,80 (1,17)	-3,16 [-6,07; -0,26] 0,034 -0,39 [-0,79; 0,02]
SJC(66)	51 10,61 (7,97)	51 2,92 (6,66)	-7,87 (0,55)	56 9,30 (6,48)	56 3,88 (5,46)	-6,22 (0,55)	-1,64 [-2,99; -0,30] 0,017 -0,43 [-0,84; -0,03]

ADA: Adalimumab; csDMARD: Konventionelles synthetisches (conventional synthetic) DMARD; ITT: Intention to treat; IXE: Ixekizumab; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last Observation Carried Forward; LS: Least Squares; MMRM: Gemischtes Modell für wiederholte Messungen (Mixed Model for Repeated Measurements); MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten in der ITT In-Label Population; N': Anzahl der Patienten in der Analyse; Q4W: Alle vier Wochen; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SJC: Swollen Joint Count; TJC: Tender Joint Count; Wo: Woche.

[a] Δ LS Mean, SE und p-Wert wurden aus einem Modell für Messwiederholungen mit gemischten Effekten bestimmt (MMRM-Analyse). Das Modell enthielt Terme für Behandlung, Visite, geografische Region und csDMARD-Erfahrung, den Baseline Wert als Kovariate sowie die Interaktion von Visite mit Behandlung.

Kontinuierliche Daten wurden als Mittelwerte und Standardabweichung zu Baseline und zu Woche 24 zusammengefasst. Patienten mit fehlenden Werten zu Woche 24 wurden mittels LOCF ersetzt.
Δ entspricht der mittleren Veränderung gegenüber Baseline; Differenz Δ entspricht der LS Mean Differenz zwischen den Behandlungsarmen.

Zu Baseline waren sowohl die mittlere (SD) Anzahl der druckschmerzhaften Gelenke (TJC[68]) als auch der geschwollenen Gelenke (SJC[66]) im IXE Q4W- und ADA-Arm vergleichbar (TJC[68]: 19,00 [13,10] bzw. 17,54 [12,88]; SJC[66]: 10,61 [7,97] bzw. 9,30 [6,48]).

Von Baseline bis Woche 24 zeigte sich bezüglich der druckschmerzhaften Gelenke im IXE Q4W-Arm eine mittlere (SE) Veränderung von -13,96 (1,19) und im ADA-Arm von -10,80 (1,17). Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war zu Gunsten von Ixekizumab statistisch signifikant (Differenz Δ = -3,16; 95% KI [-6,07; -0,26]; p = 0,033).

Die Schätzung des Hedges' g ergab -0,39; 95% KI [-0,79; 0,02]. Da die Spanne des 95% KI den Bereich zwischen -0,2 bis 0,2 teilweise überdeckt [12], kann ein irrelevanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen nicht ausgeschlossen werden.

Hinsichtlich der Reduktion der Anzahl geschwollener Gelenke betrug die mittlere (SE) Veränderung -7,87 (0,55) im IXE Q4W-Arm und -6,22 (0,55) im ADA-Arm. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war statistisch signifikant zu Gunsten von Ixekizumab (Differenz Δ = -1,64; 95% KI [-2,99; -0,30]; p = 0,017).

Die Schätzung des Hedges' g ergab -0,43; 95% KI [-0,84; -0,03]. Da die Spanne des 95% KI den Bereich zwischen -0,2 bis 0,2 teilweise überdeckt [12], kann ein irrelevanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen nicht ausgeschlossen werden.

4.3.1.3.1.2.5 Enthesitis – Leeds Enthesitis Index (LEI)

Tabelle 4-33: Operationalisierung von Leeds Enthesitis Index (LEI)

Studie	Operationalisierung
RHAP	Der LEI gilt als verlässliches und sensitives Messinstrument für die klinische Beurteilung des Ausmaßes einer Enthesitis. Anhand des LEI wird die Druckschmerzempfindlichkeit an sechs gelenknahen Sehnenansatzpunkten bewertet; der Score kann Werte zwischen 0 und 6 annehmen, wobei höhere Werte eine höhere Enthesitis-Beteiligung anzeigen. Für weitere Details zum LEI, siehe Abschnitt 4.2.5.2. Für die Erhebungszeitpunkte, siehe Tabelle 4-105. Der LEI wurde nur bei Patienten erhoben, die eine Enthesitis zu Baseline aufwiesen (LEI > 0). Die statistische Auswertung folgender Endpunkte werden für Patienten in der Enthesitis In-Label und ITT In-Label Population berichtet (ergänzende Endpunkte bzw. Analysepopulationen sind kursiv dargestellt in Abgrenzung zum Endpunkt, welcher für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogen wurde): • Erreichen eines LEI Total Score = 0 (Enthesitis In-Label Population) • *Erreichen eines LEI Total Score = 0 (ITT In-Label Population)* • *Veränderung des LEI Total Score ggü. Baseline (Enthesitis In-Label Population und ITT In-Label Population)* – Tabelle 4-119 *und* Tabelle 4-164 *in Anhang 4-G* Die Enthesitis In-Label Population ist definiert als Patienten in der ITT In-Label Population mit Enthesitis bei Baseline. **Für die Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens wurde die Auswertung des Anteils der Patienten in der Enthesitis In-Label Population mit Erreichen eines LEI Total Score = 0 herangezogen.**
ITT: Intention to treat; LEI: Leeds Enthesitis Index.	

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 4-34: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkte ermittelt anhand des Leeds Enthesitis Index (LEI) 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**
RHAP	niedrig	ja	ja	ja	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Es handelt sich um eine doppelblind durchgeführte Studie mit Double-Dummy-Verfahren. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Aus den Studienunterlagen gehen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung hervor. Da die Randomisierung innerhalb der Subpopulation erhalten blieb, sind potentiell unterschiedlich hohe Anteile der Patienten mit jeweiligem Anzeichen und Symptom zu Baseline in den beiden Armen zufallsbedingt.

In der Gesamtschau wird das Verzerrungspotenzial 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.

In der Enthesitis In-Label Population war der LEI Total Score zu Baseline im IXE Q4W- und ADA-Arm vergleichbar (2,4 [1,56] bzw. 3,1 [1,55]; für Baseline- und Woche 24-Werte des LEI Total Scores in der Enthesitis In-Label Population, siehe auch Tabelle 4-107, Anhang 4-G).

Ausheilung einer Enthesitis

Tabelle 4-35: Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit Ausheilung einer Enthesitis (LEI) in RCT RHAP mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Enthesitis In-Label Population)

	IXE Q4W	**ADA**	**IXE Q4W vs. ADA**		
Studie **Zielgröße** Endpunkt	**Pat. mit Ereignis n/N (%)**	**Pat. mit Ereignis n/N (%)**	**RR [95% KI]**	**OR [95% KI]**	**RD [95% KI] p-Wert[a]**
RHAP					
Morbidität – Enthesitis					
Erreichen eines LEI Total Score = 0	17/31 (54,84)	7/27 (25,93)	2,12 [1,04; 4,32]	3,47 [1,14;10,57]	0,29 [0,05; 0,53] 0,034

ADA: Adalimumab; IXE: Ixekizumab; KI: Konfidenzintervall; LEI: Leeds Enthesitis Index; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; OR: Odds Ratio; Q4W: Alle vier Wochen; RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko.

[a] p-Wert wurde mittels Fisher's Exact Test bestimmt.
Fehlende Daten wurden mittels Non-Responder-Imputation ersetzt.
Enthesitis In-Label Population definiert als Patienten in der In-Label Population mit Enthesitis bei Baseline.

In der Enthesitis In-Label Population war der Anteil der Patienten mit Erreichen eines LEI Total Score = 0 unter Ixekizumab mehr als doppelt so hoch wie unter Adalimumab (54,8% vs. 25,9%; RR = 2,12; 95% KI [1,04; 4,32]). Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zu Gunsten von Ixekizumab gegenüber Adalimumab (p = 0,034).

Der statistisch signifikante Vorteil zu Gunsten von Ixekizumab hinsichtlich der Ausheilung der Enthesitis bestätigte sich in der ITT In-Label Population (Tabelle 4-36; für Baseline- und Woche 24-Werte des LEI Total Scores in der ITT In-Label Population, siehe Tabelle 4-134).

Tabelle 4-36: Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit Ausheilung einer Enthesitis (LEI) in RCT RHAP mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT In-Label Population)

Studie **Zielgröße** Endpunkt	**IXE Q4W** **Pat. mit Ereignis n/N (%)**	**ADA** **Pat. mit Ereignis n/N (%)**	**IXE Q4W vs. ADA** **RR [95% KI]**	**OR [95% KI]**	**RD [95% KI] p-Wert[a]**
RHAP					
Morbidität – Enthesitis					
Erreichen eines LEI Total Score = 0	17/51 (33,3)	7/56 (12,5)	2,67 [1,21; 5,90]	3,50 [1,31;9,35]	0,21 [0,05; 0,36] 0,012

ADA: Adalimumab; IXE: Ixekizumab; KI: Konfidenzintervall; LEI: Leeds Enthesitis Index; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; OR: Odds Ratio; Q4W: Alle vier Wochen; RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko.

[a] p-Wert wurde mittels Fisher's Exact Test bestimmt.

Fehlende Daten und Patienten ohne Enthesitis zu Baseline wurden mittels Non-Responder-Imputation ersetzt.

4.3.1.3.1.2.6 Daktylitis - Leeds Dactylitis Index-Basic (LDI-B)

Tabelle 4-37: Operationalisierung von Leeds Dactylitis Index-Basic (LDI-B)

Studie	**Operationalisierung**
RHAP	Der LDI-B ist ein validiertes, sensitives und zuverlässiges Messinstrument zur Beurteilung einer Daktylitis. Er misst den Schweregrad der Daktylitis, indem der Umfang jedes betroffenen Fingers/Zehs in das Verhältnis zum Umfang des jeweiligen nicht-betroffenen Fingers/Zehs auf der gegenüberliegenden Körperseite gesetzt wird. Dieses Verhältnis wird anschließend mit einem Score für Druckschmerz von entweder 0 (Druckschmerz nicht vorhanden) oder 1 (Druckschmerz vorhanden) für den jeweils betroffenen Finger/Zeh multipliziert. Für weitere Details zum LDI-B, siehe Abschnitt 4.2.5.2. Für die Erhebungszeitpunkte, siehe Tabelle 4-105. Der LDI-B wurde nur bei Patienten mit klinischen Befund einer Daktylitis bei der jeweiligen Visite erhoben. Die statistische Auswertung folgender Endpunkte werden für Patienten in der Daktylitis In-Label und ITT In-Label Population berichtet (ergänzende Endpunkte bzw. Analysepopulationen sind kursiv dargestellt in Abgrenzung zum Endpunkt, welcher für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogen wurde): • Erreichen eines LDI-B Total Score = 0 (Daktylitis In-Label Population) • *Veränderung des LDI-B Total Score ggü. Baseline (Daktylitis In-Label Population)* – Tabelle 4-120 *in Anhang 4-G* Die Daktylitis In-Label Population ist definiert als Patienten in der ITT In-Label Population mit Daktylitis bei Baseline. **Für die Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens wurde die Auswertung des Anteils der Patienten in der Daktylitis In-Label Population mit Erreichen eines LDI-B Score = 0 herangezogen**.
ITT: Intention to treat; LDI-B: Leeds Dactylitis Index-Basic.	

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 4-38: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkte ermittelt anhand des Leeds Dactylitis Index-Basic (LDI-B) 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**
RHAP	niedrig	ja	ja	ja	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Es handelt sich um eine doppelblind durchgeführte Studie mit Double-Dummy-Verfahren. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Aus den Studienunterlagen gehen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung hervor. Da die Randomisierung innerhalb der Subpopulation erhalten blieb, sind potentiell unterschiedlich hohe Anteile der Patienten mit jeweiligem Anzeichen und Symptom zu Baseline in den beiden Armen zufallsbedingt.

In der Gesamtschau wird das Verzerrungspotenzial 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.

In der Daktylitis In-Label Population war der LDI-B Total Score zu Baseline im IXE Q4W- und ADA-Arm vergleichbar (70,4 [81,55] bzw. 92,1 [69,01]; für Baseline- und Woche 24-Werte des des LDI-B Total Scores in der Daktylitis In-Label Population, siehe auch Tabelle 4-108, Anhang 4-G).

Ausheilung einer Daktylitis

Tabelle 4-39: Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit Ausheilung einer Daktylitis (LDI-B) in RCT RHAP mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Daktylitis In-Label Population)

	IXE	**ADA**	**IXE vs. ADA**		
Studie **Zielgröße** Endpunkt	**Pat. mit Ereignis n/N (%)**	**Pat. mit Ereignis n/N (%)**	**RR [95% KI]**	**OR [95% KI]**	**RD [95% KI] p-Wert[a]**
RHAP					
Morbidität – Daktylitis					
Erreichen eines LDI-B Total Score = 0	14/17 (82,35)	6/9 (66,67)	1,24 [0,74; 2,06]	2,33 [0,36;15,05]	0,16 [-0,20; 0,51] 0,628

ADA: Adalimumab; IXE: Ixekizumab; KI: Konfidenzintervall; LDI-B: Leeds Dactylitis Index-Basic; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko.

[a] p-Wert wurde mittels Fisher's Exact Test bestimmt.
Fehlende Daten wurden mittels Non-Responder-Imputation ersetzt.

Daktylitis In-Label Population definiert als Patienten in der In-Label Population mit Daktylitis zu Baseline.

Einen LDI-B Total Score = 0 erreichte im IXE Q4W-Arm ein numerischer höherer Anteil der Patienten als im ADA-Arm. Dieser Unterschied war allerdings statistisch nicht signifikant (82,4% vs. 66,67%; RR = 1,24; 95% KI [0,74; 2,06]; p = 0,628).

Bei Betrachtung der Auswertung dieses Endpunkts in der ITT In Label Population ergibt sich ein Unterschied im Nichtberücksichtigungsanteil (also Anteil der Patienten ohne Daktylitis zu Baseline) zwischen den Behandlungsarmen von 17 Prozentpunkten (34/51 [IXE Q4W-Arm] – 47/56 [ADA Arm]).

In Anlehnung an das Vorgehen des G-BA, bei einem Unterschied der Nichtberücksichtigungsanteile zwischen den Armen von größer als 15 Prozentpunkten Ergebnisse nicht in die Nutzenbewertung einzubeziehen [85], werden die Ergebnisse für den Endpunkt „Erreichen eines LDI-B Total Score = 0“ in der ITT In-Label Population als nicht adäquat interpretierbar angesehen und auf die Darstellung verzichtet.

4.3.1.3.1.2.7 Gelenkschmerzen - Patient Assessment of Pain (PAP VAS)

Tabelle 4-40: Operationalisierung von Patient Assessment of Pain (PAP VAS)

Studie	Operationalisierung
RHAP	Die PAP VAS dient der Selbstbeurteilung der Gelenkschmerzen durch den Patienten auf einer 100 mm visuellen Analogskala. Ein Wert von 0 mm zeigt keine Schmerzen und ein Wert von 100 mm die stärksten vorstellbaren Schmerzen an. Für weitere Details zur PAP VAS, siehe Abschnitt 4.2.5.2. Für die Erhebungszeitpunkte, siehe Tabelle 4-105. Die statistische Auswertung des folgenden Endpunkts wird für Patienten in der ITT In-Label Population berichtet: • Veränderung des PAP VAS Scores ggü. Baseline **Für die Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens wurde die Auswertung der Veränderung des PAP VAS Scores ggü. Baseline herangezogen.**
ITT: Intention to treat; PAP VAS: Patient Assessment of Pain 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 4-41: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkte ermittelt anhand der Patient Assessment of Pain (PAP 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
RHAP	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Es handelt sich um eine doppelblind durchgeführte Studie mit Double-Dummy-Verfahren. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die MMRM-Analyse hat die zu Grunde liegende Annahme, dass fehlende Werte missing at random (MAR) sind. Die vorliegenden Daten weisen nicht darauf hin, dass diese Annahme verletzt ist. Aus den Studienunterlagen gehen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder auf sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren, hervor.

In der Gesamtschau wird das Verzerrungspotenzial 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.

Tabelle 4-42: Ergebnisse für die Rücklaufquote des PAP VAS Fragebogens in RCT RHAP mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT In-Label Population)

Studie Erhebungszeitpunkt	**IXE Q4W**		**ADA**	
	Anzahl der Studienpatienten	**Patienten mit vollständigem Fragebogen (%)**	**Anzahl der Studienpatienten**	**Patienten mit vollständigem Fragebogen (%)**
RHAP				
PAP VAS (Rücklaufquote)				
Baseline	51	51 (100)	56	55 (98,2)
Woche 24	51	45 (88,2)	56	49 (87,5)
ADA: Adalimumab; ITT: Intention to treat; IXE: Ixekizumab; PAP VAS: Patient Assessment of Pain visuelle Analogskala; Q4W: Alle vier Wochen. Prozentanteile der Patienten mit vollständigem Fragenbogen beziehen sich auf die ITT In-Label Population.				

Die Rücklaufquote des PAP VAS bezogen auf die ITT In-Label Population war in den Behandlungsarmen vergleichbar und betrug über die beiden Behandlungsarme > 87% zu den Erhebungszeitpunkten.

Veränderung der Gelenkschmerzen

Tabelle 4-43: Ergebnisse für die Veränderung der Gelenkschmerzen (PAP VAS) ggü. Baseline in RCT RHAP mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT In-Label Population) – MMRM-Analyse

Studie **Zielgröße** Endpunkt	**IXE Q4W (N = 51)** **Baseline** **N'** **MW** **(SD)**	**Wo 24** **N'** **MW** **(SD)**	**Δ** **LS Mean** **(SE)[a]**	**ADA (N = 56)** **Baseline** **N'** **MW** **(SD)**	**Wo 24** **N'** **MW** **(SD)**	**Δ** **LS Mean** **(SE)[a]**	**IXE Q4W vs. ADA** **Differenz Δ** **[95% KI]** **p-Wert[a]** **Hedges' g** **[95% KI]**
RHAP							
Morbidität - Gelenkschmerzen							
PAP VAS Score	51 53,31 (20,73)	51 24,90 (20,32)	-28,92 (3,42)	55 57,31 (20,33)	56 27,86 (24,68)	-28,16 (3,37)	-0,76 [-9,35; 7,84] 0,861 -0,03 [-0,44; 0,37]

ADA: Adalimumab; csDMARD: Konventionelles synthetisches (conventional synthetic) DMARD; ITT: Intention to treat; IXE: Ixekizumab; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last Observation Carried Forward; LS: Least Squares; MMRM: Gemischtes Modell für wiederholte Messungen (Mixed Model for Repeated Measurements); MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten in der ITT In-Label Population; N': Anzahl der Patienten in der Analyse; PAP VAS: Patient Assessment of Pain visuelle Analogskala; Q4W: Alle vier Wochen; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; Wo: Woche.

[a] Δ LS Mean, SE und p-Wert wurden aus einem Modell für Messwiederholungen mit gemischten Effekten bestimmt (MMRM-Analyse). Das Modell enthielt Terme für Behandlung, Visite, geografische Region und csDMARD-Erfahrung, den Baseline Wert als Kovariate sowie die Interaktion von Visite mit Behandlung.

Kontinuierliche Daten wurden als Mittelwerte und Standardabweichung zu Baseline und zu Woche 24 zusammengefasst. Patienten mit fehlenden Werten zu Woche 24 wurden mittels LOCF ersetzt.
Δ entspricht der mittleren Veränderung gegenüber Baseline; Differenz Δ entspricht der LS Mean Differenz zwischen den Behandlungsarmen.

Zu Baseline war der mittlere (SD) PAP VAS Score im IXE Q4W- und ADA-Arm mit 53,31 (20,73) bzw. 57,31 (20,33) ähnlich.

Von Baseline bis Woche 24 zeigte sich in beiden Behandlungsarmen eine vergleichbare Reduktion im PAP VAS Score. Im IXE Q4W-Arm betrug die mittlere (SE) Veränderung -28,92 (3,42) und im ADA-Arm -28,16 (3,37); Differenz Δ = -0,76 (95% KI [-9,35; 7,84]; p = 0,861).

4.3.1.3.1.2.8 Fatigue - Fatique Severity Numeric Rating Scale (NRS)

Tabelle 4-44: Operationalisierung von Fatique Severity Numeric Rating Scale (NRS)

Studie	Operationalisierung
RHAP	Die Fatigue Severity NRS ist ein Fragebogen zur Selbstbeurteilung der Fatigue durch den Patienten auf einer 11 Punkte Bewertungsskala. Ein Wert von 0 zeigt keine Fatigue und ein Wert von 10 die stärkste vorstellbare Fatigue an. Für weitere Details zur Fatigue NRS, siehe Abschnitt 4.2.5.2. Für die Erhebungszeitpunkte, siehe Tabelle 4-105. Die statistische Auswertung des folgenden Endpunkts wird für Patienten in der ITT In-Label Population berichtet: • Veränderung des Fatique Severity NRS Scores ggü. Baseline **Für die Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens wurde die Auswertung der Veränderung des Fatique Severity NRS Scores ggü. Baseline herangezogen.**
Fatigue NRS: Fatigue Numeric Rating Scale; ITT: Intention to treat	

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

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

Tabelle 4-45: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkte ermittelt anhand der Fatique Severity Numeric Rating Scale (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
RHAP	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Es handelt sich um eine doppelblind durchgeführte Studie mit Double-Dummy-Verfahren. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die MMRM-Analyse hat die zu Grunde liegende Annahme, dass fehlende Werte missing at random (MAR) sind. Die vorliegenden Daten weisen nicht darauf hin, dass diese Annahme verletzt ist. Aus den Studienunterlagen gehen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder auf sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren, hervor.

In der Gesamtschau wird das Verzerrungspotenzial 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.

Tabelle 4-46: Ergebnisse für die Rücklaufquote des Fatigue NRS Fragebogens in RCT RHAP mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT In-Label Population)

Studie Erhebungszeitpunkt	**IXE Q4W**		**ADA**	
	Anzahl der Studienpatienten	**Patienten mit vollständigem Fragebogen (%)**	**Anzahl der Studienpatienten**	**Patienten mit vollständigem Fragebogen (%)**
RHAP				
Fatigue NRS (Rücklaufquote)				
Baseline	51	51 (100)	56	55 (98,2)
Woche 24	51	45 (88,2)	56	49 (87,5)
ADA: Adalimumab; Fatigue NRS: Fatigue Numeric Rating Scale; ITT: Intention to treat; IXE: Ixekizumab; Q4W: Alle vier Wochen. Prozentanteile der Patienten mit vollständigem Fragenbogen beziehen sich auf die ITT In-Label Population.				

Die Rücklaufquote des Fatigue NRS bezogen auf die ITT In-Label Population war in den Behandlungsarmen vergleichbar und betrug über die beiden Behandlungsarme > 87% zu den Erhebungszeitpunkten.

Veränderung der Fatigue

Tabelle 4-47: Ergebnisse für die Veränderung der Fatigue (Fatigue NRS) ggü. Baseline in RCT RHAP mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT In-Label Population) – MMRM-Analyse

Studie **Zielgröße** Endpunkt	**IXE Q4W (N = 51)** **Baseline** **N'** **MW** **(SD)**	**Wo 24** **N'** **MW** **(SD)**	**Δ** **LS Mean** **(SE)[a]**	**ADA (N = 56)** **Baseline** **N'** **MW** **(SD)**	**Wo 24** **N'** **MW** **(SD)**	**Δ** **LS Mean** **(SE)[a]**	**IXE Q4W vs. ADA** **Differenz Δ** **[95% KI]** **p-Wert[a]** **Hedges' g** **[95% KI]**
RHAP							
Morbidität - Fatigue							
Fatigue NRS Score	51 5,53 (2,39)	51 3,78 (2,42)	-1,71 (0,33)	55 5,11 (2,64)	56 3,93 (2,32)	-1,25 (0,33)	-0,46 [-1,27; 0,35] 0,263 -0,20 [-0,61; 0,20]

ADA: Adalimumab; csDMARD: Konventionelles synthetisches (conventional synthetic) DMARD; Fatique NRS: Fatique Numeric Rating Scale; ITT: Intention to treat; IXE: Ixekizumab; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last Observation Carried Forward; LS: Least Squares; MMRM: Gemischtes Modell für wiederholte Messungen (Mixed Model for Repeated Measurements); MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten in der ITT In-Label Population; N': Anzahl der Patienten in der Analyse; Q4W: Alle vier Wochen; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; Wo: Woche.

[a] Δ LS Mean, SE und p-Wert wurden aus einem Modell für Messwiederholungen mit gemischten Effekten bestimmt (MMRM-Analyse). Das Modell enthielt Terme für Behandlung, Visite, geografische Region und csDMARD-Erfahrung, den Baseline Wert als Kovariate sowie die Interaktion von Visite mit Behandlung.

Kontinuierliche Daten wurden als Mittelwerte und Standardabweichung zu Baseline und zu Woche 24 zusammengefasst. Patienten mit fehlenden Werten zu Woche 24 wurden mittels LOCF ersetzt.
Δ entspricht der mittleren Veränderung gegenüber Baseline; Differenz Δ entspricht der LS Mean Differenz zwischen den Behandlungsarmen.

Zu Baseline war der mittlere (SD) Fatique Severity NRS Score in der ITT In-Label Population im IXE Q4W- und ADA-Arm ähnlich (5,53 [2,39] bzw. 5,11 [2,64]).

Von Baseline bis Woche 24 zeigte sich in beiden Behandlungsarmen eine vergleichbare Reduktion des Fatigue NRS Scores. Die mittlere (SE) Veränderung betrug im IXE Q4W-Arm -1,71 (0,33) und im ADA-Arm -1,25 (0,33); Differenz Δ = -0,46 (95% KI [-1,27; 0,35]; p = 0,263).

4.3.1.3.1.2.9 Körperlicher Funktionsstatus - Health Assessment Questionnaire-Disability Index (HAQ-DI)

Tabelle 4-48: Operationalisierung von Health Assessment Questionnaire-Disability Index (HAQ-DI)

Studie	Operationalisierung
RHAP	Der HAQ-DI ist ein validierter und in der PsA etablierter Patientenfragebogen, der krankheitsassoziierte Einschränkungen bezogen auf den körperlichen Funktionsstatus erfasst. Er besteht aus insgesamt acht Domänen; die Spanne des HAQ-DI reicht von 0-3,0, wobei ein niedrigerer Wert einen besseren körperlichen Funktionsstatus anzeigt. Eine Reduktion im HAQ-DI um mindestens 0,35 stellt eine klinisch relevante Verbesserung des körperlichen Funktionsstatus dar. Für weitere Details zum HAQ-DI, siehe Abschnitt 4.2.5.2. Für die Erhebungszeitpunkte, siehe Tabelle 4-105. Die statistische Auswertung folgender Endpunkte wird für Patienten in der ITT In-Label Population berichtet (ergänzender Endpunkt ist kursiv dargestellt in Abgrenzung zum Endpunkt, welcher für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogen wurde): • Verbesserung im HAQ-DI Score ≥ 0,35 • *Veränderung des HAQ-DI Scores ggü. Baseline – Tabelle 4-165 in Anhang 4-G* **Für die Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens wurde die Auswertung des Anteils der Patienten mit Verbesserung im HAQ-DI Score ≥ 0,35 herangezogen.**
HAQ-DI: Health Assessment Questionnaire-Disability Index; ITT: Intention to treat	

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 4-49: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkte zur Health Assessment Questionnaire-Disability Index (HAQ-DI) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Es handelt sich um eine doppelblind durchgeführte Studie mit Double-Dummy-Verfahren. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Aus den Studienunterlagen gehen keine Hinweise auf

eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder auf sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren, hervor.

In der Gesamtschau wird das Verzerrungspotenzial 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.

Tabelle 4-50: Ergebnisse für die Rücklaufquote des HAQ-DI Fragebogens in RCT RHAP mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT In-Label Population)

	IXE Q4W		**ADA**	
Studie Erhebungszeitpunkt	**Anzahl der Studienpatienten**	**Patienten mit vollständigem Fragebogen (%)**	**Anzahl der Studienpatienten**	**Patienten mit vollständigem Fragebogen (%)**
RHAP				
HAQ-DI (Rücklaufquote)				
Baseline	51	51 (100)	56	55 (98,2)
Woche 24	51	45 (88,2)	56	49 (87,5)
ADA: Adalimumab; ITT: Intention to treat; HAQ DI: Health Assessment Questionnaire-Disability Index; IXE: Ixekizumab; Q4W: Alle vier Wochen. Prozentanteile der Patienten mit vollständigem Fragenbogen beziehen sich auf die ITT In-Label Population.				

Die Rücklaufquote des HAQ-DI bezogen auf die ITT In-Label Population war in den Behandlungsarmen vergleichbar und betrug über die beiden Behandlungsarme > 87% zu den Erhebungszeitpunkten.

Zu Baseline war der mittlere (SD) HAQ-DI Score im IXE Q4W- und ADA-Arm vergleichbar (1,2 [0,57] bzw. 1,2 [0,59]; Tabelle 4-138, siehe Anhang 4-G).

Verbesserung des körperlichen Funktionsstatus

Tabelle 4-51: Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit Verbesserung des körperlichen Funktionsstatus (HAQ-DI) in RCT RHAP mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT In-Label Population)

	IXE Q4W	**ADA**	**IXE Q4W vs. ADA**		
Studie **Zielgröße** Endpunkt	**Pat. mit Ereignis n/N (%)**	**Pat. mit Ereignis n/N (%)**	**RR [95% KI]**	**OR [95% KI]**	**RD [95% KI] p-Wert[a]**
RHAP					
Morbidität – Körperlicher Funktionsstatus					
Verbesserung im HAQ-DI Score ≥ 0,35	24/51 (47,1)	27/56 (48,2)	0,98 [0,66; 1,45]	0,95 [0,45; 2,04]	-0,01 [-0,20; 0,18] 1,000

ADA: Adalimumab; HAQ-DI: Health Assessment Questionnaire-Disability Index; IXE: Ixekizumab; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; OR: Odds Ratio; Q4W: Alle vier Wochen; RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko.

[a] p-Wert wurde mittels Fisher's Exact Test bestimmt.
Fehlende Daten wurden mittels Non-Responder-Imputation ersetzt.

In beiden Behandlungsarmen ergab sich für jeweils knapp die Hälfte der Patienten eine Verbesserung im HAQ-DI Score um ≥ 0,35 (Ixekizumab vs. Adalimumab: 47,1% vs. 48,2%; RR = 0,98; 95% KI [0,66; 1,45]; p = 1,000).

4.3.1.3.1.2.10 Krankheitsaktivität gemäß Patient - Patient's Global Assessment of Disease Activity (PatGA VAS)

Tabelle 4-52: Operationalisierung von Patient's Global Assessment of Disease Activity (PatGA VAS)

Studie	**Operationalisierung**
RHAP	Die PatGA VAS misst die globale Einschätzung der Krankheitsaktivität durch den Patienten mittels eines Items. Die Krankheitsaktivität wird auf einer 100-mm visuellen Analogskala erfasst, wobei ein Wert von 0 mm keine Krankheitsaktivität und ein Wert von 100 mm eine maximal vorstellbare Krankheitsaktivität anzeigt. Für weitere Details zur PatGAVAS, siehe Abschnitt 4.2.5.2. Für die Erhebungszeitpunkte, siehe Tabelle 4-105. Die statistische Auswertung des folgenden Endpunkts wird für Patienten in der ITT In-Label Population berichtet: • Veränderung des PatGA VAS Scores ggü. Baseline **Für die Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens wurde die Auswertung der Veränderung des PatGA VAS Scores ggü. Baseline herangezogen.**
ITT: Intention to treat; PatGAVAS: Patient's Global Assessment of Disease Activity 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 4-53: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkte ermittelt anhand des Patient's Global Assessment of Disease Activity (PatGA 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**
RHAP	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Es handelt sich um eine doppelblind durchgeführte Studie mit Double-Dummy-Verfahren. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die MMRM-Analyse hat die zu Grunde liegende Annahme, dass fehlende Werte missing at random (MAR) sind. Die vorliegenden Daten weisen nicht darauf hin, dass diese Annahme verletzt ist. Aus den Studienunterlagen gehen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder auf sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren, hervor.

In der Gesamtschau wird das Verzerrungspotenzial 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.

Tabelle 4-54: Ergebnisse für die Rücklaufquote des PatGA VAS Fragebogens in RCT RHAP mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT In-Label Population)

Studie Erhebungszeitpunkt	**IXE Q4W**		**ADA**	
	Anzahl der Studienpatienten	**Patienten mit vollständigem Fragebogen (%)**	**Anzahl der Studienpatienten**	**Patienten mit vollständigem Fragebogen (%)**
RHAP				
PatGA VAS (Rücklaufquote)				
Baseline	51	51 (100)	56	55 (98,2)
Woche 24	51	45 (88,2)	56	49 (87,5)
ADA: Adalimumab; ITT: Intention to treat; IXE: Ixekizumab; PatGA VAS: Patient's Global Assessment of Disease Activity visuelle Analogskala; Q4W: Alle vier Wochen. Prozentanteile d er Patienten mit vollständigem Fragenbogen beziehen sich auf die ITT In-Label Population.				

Die Rücklaufquote des PatGA VAS bezogen auf die ITT In-Label Population war in den Behandlungsarmen vergleichbar und betrug über die beiden Behandlungsarme > 87% zu den Erhebungszeitpunkten.

Veränderung der Krankheitsaktivität gemäß Patient

Tabelle 4-55: Ergebnisse für die Veränderung der Krankheitsaktivität gemäß Patient (PatGA VAS) ggü. Baseline in RCT RHAP mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT In-Label Population) – MMRM-Analyse

Studie **Zielgröße** Endpunkt	**IXE Q4W (N = 51)** **Baseline** **N'** **MW** **(SD)**	**Wo 24** **N'** **MW** **(SD)**	**Δ** **LS Mean** **(SE)[a]**	**ADA (N = 56)** **Baseline** **N'** **MW** **(SD)**	**Wo 24** **N'** **MW** **(SD)**	**Δ** **LS Mean** **(SE)[a]**	**IXE Q4W vs. ADA** **Differenz Δ** **[95% KI]** **p-Wert[a]** **Hedges' g** **[95% KI]**
RHAP							
Morbidität - Krankheitsaktivität gemäß Patient							
PatGA VAS Score	51 57,45 (21,40)	51 22,37 (19,52)	-35,64 (3,29)	55 58,76 (20,19)	56 27,82 (24,09)	-30,50 (3,25)	-5,15 [-13,32; 3,03] 0,214 -0,23 [-0,63; 0,18]

ADA: Adalimumab; csDMARD: Konventionelles synthetisches (conventional synthetic) DMARD; ITT: Intention to treat; IXE: Ixekizumab; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last Observation Carried Forward; LS: Least Squares; MMRM: Gemischtes Modell für wiederholte Messungen (Mixed Model for Repeated Measurements); MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten in der ITT In-Label Population; N': Anzahl der Patienten in der Analyse; PatGA VAS: Patient's Global Assessment of Disease Activity visuelle Analogskala; Q4W: Alle vier Wochen; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; Wo: Woche.

[a] Δ LS Mean, SE und p-Wert wurden aus einem Modell für Messwiederholungen mit gemischten Effekten bestimmt (MMRM-Analyse). Das Modell enthielt Terme für Behandlung, Visite, geografische Region und csDMARD-Erfahrung, den Baseline Wert als Kovariate sowie die Interaktion von Visite mit Behandlung.

Kontinuierliche Daten wurden als Mittelwerte und Standardabweichung zu Baseline und zu Woche 24 zusammengefasst. Patienten mit fehlenden Werten zu Woche 24 wurden mittels LOCF ersetzt.
Δ entspricht der mittleren Veränderung gegenüber Baseline; Differenz Δ entspricht der LS Mean Differenz zwischen den Behandlungsarmen.

Zu Baseline war der mittlere (SD) PatGA VAS Score im IXE Q4W- und ADA-Arm vergleichbar (57,45 [21,40] bzw. 58,76 [20,19]).

Von Baseline bis Woche 24 zeigte sich in beiden Behandlungsarmen eine Reduktion des PatGA VAS Scores. Die mittlere (SE) Veränderung betrug -35,64 (3,29) im IXE Q4W-Arm und -30,50 (3,25) im ADA-Arm (Differenz Δ = -5,15; 95% KI [-13,32; 3,03]). Der numerische Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zu Gunsten von Ixekizumab war statistisch nicht signifikant (p = 0,214).

4.3.1.3.1.2.11 Krankheitsaktivität Spondylitis Ankylosans - Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI)

Tabelle 4-56: Operationalisierung von Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI)

Studie	Operationalisierung
RHAP	Der BASDAI ist ein Maß für die Krankheitsaktivität gemäß Einschätzung des Patienten und fokussiert auf die axiale Manifestationsform der PsA. Er umfasst die Outcomes Fatigue, Schmerzen und Morgensteifigkeit, welche mit sechs Items, jeweils basierend auf einer 100-mm VAS, abgefragt werden. Die BASDAI Spanne beträgt 0-10, wobei größere Werte eine höhere Krankheitsaktivität bezogen auf die Spondylitis anzeigen. Für weitere Details zum BASDAI, siehe Abschnitt 4.2.5.2. Für die Erhebungszeitpunkte, siehe Tabelle 4-105 Die statistische Auswertung des folgenden Endpunkts wird für Patienten in der ITT In-Label Population berichtet: • Veränderung des BASDAI Scores ggü. Baseline **Für die Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens wurde die Auswertung der Veränderung des BASDAI Scores ggü. Baseline herangezogen.**
BASDAI: Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; ITT: Intention to treat.	

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 ermittelt anhand des Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI) 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
RHAP	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Es handelt sich um eine doppelblind durchgeführte Studie mit Double-Dummy-Verfahren. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die MMRM-Analyse hat die zu Grunde liegende Annahme, dass fehlende Werte missing at random (MAR) sind. Die vorliegenden Daten weisen nicht darauf hin, dass diese Annahme verletzt ist. Aus den Studienunterlagen gehen keine

Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder auf sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren, hervor.

In der Gesamtschau wird das Verzerrungspotenzial 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.

Tabelle 4-58: Ergebnisse für die Rücklaufquote des BASDAI Fragebogens in RCT RHAP mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT In-Label Population)

Studie Erhebungszeitpunkt	**IXE Q4W**		**ADA**	
	Anzahl der Studienpatienten	**Patienten mit vollständigem Fragebogen (%)**	**Anzahl der Studienpatienten**	**Patienten mit vollständigem Fragebogen (%)**
RHAP				
BASDAI (Rücklaufquote)				
Baseline	51	51 (100)	56	55 (98,2)
Woche 24	51	45 (88,2)	56	49 (87,5)

ADA: Adalimumab; BASDAI: Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; ITT: Intention to treat; IXE: Ixekizumab; Q4W: Alle vier Wochen.

Prozentanteile der Patienten mit vollständigem Fragenbogen beziehen sich auf die ITT In-Label Population.

Die Rücklaufquote des BASDAI Fragebogens bezogen auf die ITT In-Label Population war in den Behandlungsarmen vergleichbar und betrug über die beiden Behandlungsarme > 87% zu den Erhebungszeitpunkten.

Veränderung der Krankheitsaktivität Spondylitis Ankylosans

Tabelle 4-59: Ergebnisse für die Veränderung der Krankheitsaktivität Spondylitis Ankylosans (BASDAI) ggü. Baseline in RCT RHAP mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT In-Label Population) – MMRM-Analyse

Studie **Zielgröße** Endpunkt	**IXE Q4W (N = 51)** **Baseline** **N'** **MW** **(SD)**	 **Wo 24** **N'** **MW** **(SD)**	 **Δ** **LS Mean** **(SE)[a]**	**ADA (N = 56)** **Baseline** **N'** **MW** **(SD)**	 **Wo 24** **N'** **MW** **(SD)**	 **Δ** **LS Mean** **(SE)[a]**	**IXE Q4W vs. ADA** **Differenz Δ** **[95% KI]** **p-Wert[a]** **Hedges' g** **[95% KI]**
RHAP							
Morbidität - Krankheitsaktivität Spondylitis Ankylosans							
BASDAI Score	51 5,41 (1,81)	51 3,21 (1,95)	-2,30 (0,31)	55 5,29 (2,15)	56 3,49 (2,26)	-1,89 (0,30)	-0,41 [-1,16; 0,33] 0,274 -0,20 [-0,60; 0,21]

ADA: Adalimumab; csDMARD: Konventionelles synthetisches (conventional synthetic) DMARD; BASDAI: Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; ITT: Intention to treat; IXE: Ixekizumab; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last Observation Carried Forward; LS: Least Squares; MMRM: Gemischtes Modell für wiederholte Messungen (Mixed Model for Repeated Measurements); MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten in der ITT In-Label Population; N': Anzahl der Patienten in der Analyse; Q4W: Alle vier Wochen; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; Wo: Woche.

[a] Δ LS Mean, SE und p-Wert wurden aus einem Modell für Messwiederholungen mit gemischten Effekten bestimmt (MMRM-Analyse). Das Modell enthielt Terme für Behandlung, Visite, geografische Region und csDMARD-Erfahrung, den Baseline Wert als Kovariate sowie die Interaktion von Visite mit Behandlung.

Kontinuierliche Daten wurden als Mittelwerte und Standardabweichung zu Baseline und zu Woche 24 zusammengefasst. Patienten mit fehlenden Werten zu Woche 24 wurden mittels LOCF ersetzt.
Δ entspricht der mittleren Veränderung gegenüber Baseline; Differenz Δ entspricht der LS Mean Differenz zwischen den Behandlungsarmen.

Zu Baseline war der mittlere (SD) BASDAI Score im IXE Q4W- und ADA-Arm vergleichbar (5,41 [1,81] bzw. 5,29 [2,15]).

Von Baseline bis Woche 24 nahm der BASDAI Score in beiden Behandlungsarmen ab. Die mittlere (SE) Veränderung betrug -2,30 (0,31) im IXE Q4W-Arm und -1,89 (0,30) im ADA-Arm (Differenz Δ = -0,41; 95% KI [-1,16; 0,33]). Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war statistisch nicht signifikant (p = 0,274).

4.3.1.3.1.2.12 Hautsymptomatik - Psoriasis Area and Severity Index (PASI)

Tabelle 4-60: Operationalisierung von Psoriasis Area and Severity Index (PASI)

Studie	Operationalisierung
RHAP	Der PASI ist das am häufigsten eingesetzte, validierte klinisches Messinstrument zur Erfassung des Schweregrades der Psoriasis. Der PASI Score beträgt zwischen (min-max) 0-72, wobei ein höherer Wert ein schwereres Krankheitsbild anzeigt. Die BSA ist eine Methode zur Bestimmung der Oberfläche 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. Die BSA wurde ergänzend zum PASI dargestellt. Für weitere Details zum PASI und zur BSA, siehe Abschnitt 4.2.5.2. Für die Erhebungszeitpunkte, siehe Tabelle 4-105. Der PASI wurde nur bei Patienten mit klinischen Befund einer Psoriasis bei der jeweiligen Visite erhoben, BSA wurde unabhängig vom Vorliegen eine Psoriasis erhoben. Die statistische Auswertung folgender Endpunkte werden für Patienten in der Ps In-Label und ITT In-Label Population berichtet (ergänzende Endpunkte bzw. Analysepopulationen sind kursiv dargestellt in Abgrenzung zu den Endpunkten und Analysepopulationen, welche für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogen wurden): • PASI 75-Ansprechen (Ps In-Label Population) • PASI 90-Ansprechen (Ps In-Label Population) PASI 100-Ansprechen (Ps In-Label Population) • *PASI 75-Ansprechen (ITT In-Label Population)* • *PASI 90-Ansprechen (ITT In-Label Population)* • *PASI 100-Ansprechen (ITT In-Label Population)* • *Veränderung des PASI Scores ggü. Baseline (Ps In-Label and ITT In-Label Population)* – Tabelle 4-121 *und* Tabelle 4-168 *in Anhang 4-G* • *Veränderung des prozentualen Anteils der betroffenen Körperoberfläche (BSA) ggü. Baseline (Ps In-Label Population und ITT In-Label Population)* – Tabelle 4-122 *und* Tabelle 4-169 *in Anhang 4-G* Die Ps In-Label Population ist definiert als Patienten in der ITT In-Label Population mit BSA ≥ 3% Baseline. **Für die Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens wurde die Auswertung des Anteils der Patienten in der Ps In-Label Population mit PASI 75/90/100-Ansprechen herangezogen.**
BSA: Body Surface Area; ITT: Intention to treat; PASI: Psoriasis Area Severity Index.	

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 4-61: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkte ermittelt anhand des Psoriasis Area and Severity Index (PASI) und betroffene 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**
RHAP	niedrig	ja	ja	ja	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Es handelt sich um eine doppelblind durchgeführte Studie mit Double-Dummy-Verfahren. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Aus den Studienunterlagen gehen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung hervor. Da die Randomisierung innerhalb der Subpopulation erhalten blieb, sind potentiell unterschiedlich hohe Anteile der Patienten mit jeweiligem Anzeichen und Symptom zu Baseline in den beiden Armen zufallsbedingt.

In der Gesamtschau wird das Verzerrungspotenzial 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.

In der Ps In-Label Population war zu Baseline der mittlere (SD) PASI Score im IXE Q4W- und ADA-Arm vergleichbar (4,4 [2,62] und 3,2 [2,37]; für Baseline- und Woche 24-Werte des PASI Scores in der Ps In-Label Population, siehe auch Tabelle 4-109, Anhang 4-G).

PASI-Ansprechen

Tabelle 4-62: Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit PASI-Ansprechen in RCT RHAP mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ps In-Label Population)

	IXE Q4W	ADA	IXE Q4W vs. ADA		
Studie **Zielgröße** Endpunkt	**Pat. mit Ereignis n/N (%)**	**Pat. mit Ereignis n/N (%)**	**RR [95% KI]**	**OR [95% KI]**	**RD [95% KI] p-Wert[a]**
RHAP					
Morbidität - Hautsymptomatik					
PASI 75-Ansprechen	18/25 (72,0)	15/29 (51,7)	1,39 [0,91; 2,14]	2,40 [0,77; 7,48]	0,20 [-0,05; 0,46] 0,166
PASI 90-Ansprechen	16/25 (64,0)	9/29 (31,0)	2,06 [1,11; 3,82]	3,95 [1,27;12,28]	0,33 [0,08; 0,58] 0,028
PASI 100-Ansprechen	14/25 (56,0)	7/29 (24,1)	2,32 [1,11; 4,83]	4,00 [1,25;12,77]	0,32 [0,07; 0,57] 0,025

ADA: Adalimumab; BSA: Body Surface Area; IXE: Ixekizumab; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; OR: Odds Ratio; PASI: Psoriasis Area Severity Index; Q4W: Alle vier Wochen; RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko.

[a] p-Wert wurde mittels Fisher's Exact Test bestimmt.
Fehlende Daten wurden mittels Non-Responder-Imputation ersetzt.

Ps In-Label Population definiert als Patienten in der In-Label Population mit BSA ≥ 3% bei Baseline.

Der Anteil der Patienten mit einem um mindestens 75%, 90% und 100% reduziertem PASI-Score war unter Ixekizumab durchweg höher als unter Adalimumab (72,0% vs. 51,7%; 64,0% vs. 31,0%; 56,00% vs. 24,1%).

Der unter Ixekizumab im Vergleich zu Adalimumab konsistente Vorteil bezüglich des PASI-Ansprechens erreichte für das PASI 90- und PASI 100-Ansprechen statistische Signifikanz (PASI 90-Ansprechen: RR = 2,06; 95% KI [1,11; 3,82]; p = 0,028 und PASI 100-Ansprechen: RR = 2,32; 95% KI [1,11; 4,83]; p = 0,025).

Der statistisch signifikante Vorteil für Ixekizumab hinsichtlich des PASI 90- und 100-Ansprechens in der Ps In-Label Population bestätigte sich in der ITT In-Label Population (Tabelle 4-63; für Baseline- und Woche 24-Werte des PASI Scores in der ITT In-Label Population, siehe Tabelle 4-143).

Tabelle 4-63: Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit PASI-Ansprechen in RCT RHAP mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT In-Label Population)

Studie **Zielgröße** Endpunkt	**IXE Q4W** **Pat. mit Ereignis n/N (%)**	**ADA** **Pat. mit Ereignis n/N (%)**	**IXE Q4W vs. ADA** **RR [95% KI]**	**OR [95% KI]**	**RD [95% KI] p-Wert[a]**
RHAP					
Morbidität - Hautsymptomatik					
PASI 75-Ansprechen	31/51 (60,8)	20/56 (35,7)	1,70 [1,12; 2,58]	2,79 [1,27; 6,11]	0,25 [0,07; 0,43] 0,012
PASI 90-Ansprechen	27/51 (52,9)	14/56 (25,0)	2,12 [1,26; 3,57]	3,38 [1,49; 7,64]	0,28 [0,10; 0,46] 0,005
PASI 100-Ansprechen	22/51 (43,1)	12/56 (21,4)	2,01 [1,11; 3,64]	2,78 [1,19; 6,48]	0,22 [0,04; 0,39] 0,022

ADA: Adalimumab; IXE: Ixekizumab; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; OR: Odds Ratio; PASI: Psoriasis Area Severity Index; Q4W: Alle vier Wochen; RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko.

[a] p-Wert wurde mittels Fisher's Exact Test bestimmt.
Fehlende Daten sowie Patienten ohne psoriatische Plaques zu Baseline wurden mittels Non-Responder-Imputation ersetzt.

4.3.1.3.1.2.13 Psoriatischer Fingernagelbefall - Nail Psoriasis Severity Index (NAPSI)

Tabelle 4-64: Operationalisierung von Nail Psoriasis Severity Index (NAPSI)

Studie	Operationalisierung
RHAP	Der NAPSI ist verlässliches und objektives Instrument zur Bewertung des Schweregrads einer Nagel-Psoriasis Der Wertebereich des NAPSI für die Bewertung der Fingernägel bewegt sich zwischen 0 und 80 Punkten. Ein niedriger Punktwert spiegelt eine geringere Nagelbeteiligung wider. Für weitere Details zum NAPSI, siehe Abschnitt 4.2.5.2. Für die Erhebungszeitpunkte, siehe Tabelle 4-105. Der NAPSI wurde nur bei Patienten mit klinischen Befund einer Nagelpsoriasis bei der jeweiligen Visite erhoben. Die statistische Auswertung folgender Endpunkte werden für Patienten in der ITT In-Label Population und/oder Nail Ps In-Label Population berichtet (ergänzende Endpunkte bzw. Analysepopulationen sind kursiv dargestellt in Abgrenzung zu den Endpunkten und Analysepopulation, welche für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogen wurden): • Erreichen eines NAPSI Score = 0 (Nail Ps In-Label Population) • *Veränderung des NAPSI Scores ggü. Baseline (Nail Ps In-Label)* – Tabelle 4-123 *in Anhang 4-G* Die Nail Ps In-Label Population ist definiert als Patienten in der ITT In-Label Population mit klinischen Befund einer Nagelpsoriasis bei Baseline. **Für die Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens wurde die Auswertung des Anteils der Patienten in der Nail Ps In-Label Population mit Erreichen eines NAPSI Scores = 0 herangezogen.**
ITT: Intention to treat; NAPSI: Nail Psoriasis Severity Index.	

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 4-65: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkte ermittelt anhand des Nail Psoriasis Severity Index (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
RHAP	niedrig	ja	ja	ja	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Es handelt sich um eine doppelblind durchgeführte Studie mit Double-Dummy-Verfahren. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Aus den Studienunterlagen gehen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung hervor. Da die Randomisierung innerhalb der Subpopulation erhalten blieb, sind potentiell unterschiedlich hohe Anteile der Patienten mit jeweiligem Anzeichen und Symptom zu Baseline in den beiden Armen zufallsbedingt.

In der Gesamtschau wird das Verzerrungspotenzial 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.

In der Nail Ps In-Label Population war zu Baseline der mittlere (SD) NAPSI Score im IXE Q4W- und ADA-Arm vergleichbar (19,4 [18,84] bzw. 17,5 [16,15]; für Baseline- und Woche 24-Werte des NAPSI Scores in der Nail Ps In-Label Population, siehe auch Tabelle 4-111, Anhang 4-G).

Ausheilung des psoriatischen Fingernagelbefalls

Tabelle 4-66: Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit Ausheilung des psoriatischen Fingernagelbefalls in RCT RHAP mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Nail Ps In-Label Population)

	IXE Q4W	**ADA**	**IXE Q4W vs. ADA**		
Studie **Zielgröße** Endpunkt	**Pat. mit Ereignis n/N (%)**	**Pat. mit Ereignis n/N (%)**	**RR [95% KI]**	**OR [95% KI]**	**RD [95% KI] p-Wert[a]**
RHAP					
Morbidität - Psoriatischer Fingernagelbefall					
Erreichen eines NAPSI Score = 0	7/26 (26,9)	15/37 (40,5)	0,66 [0,32; 1,40]	0,54 [0,18; 1,60]	-0,14 [-0,37; 0,10] 0,296

ADA: Adalimumab; IXE: Ixekizumab; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; OR: Odds Ratio; NAPSI: Nail Psoriasis Severity Index; OR: Odds Ratio; Q4W: Alle vier Wochen; RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko.

[a] p-Wert wurde mittels Fisher's Exact Test bestimmt.
Fehlende Daten wurden mittels Non-Responder-Imputation ersetzt.

Nail Ps In-Label Population definiert als Patienten in der In-Label Population mit psoriatischen Nagelbefall bei Baseline.

Der Anteil der Patienten mit Erreichen eines NAPSI Scores = 0 betrug 26,9% im IXE Q4W-Arm und 40,5% im ADA-Arm (RR = 0,66; 95% KI [0,32; 1,40]). Der numerische Unterschied war statistisch nicht signifikant (p = 0,296).

Bei Betrachtung der Auswertung dieses Endpunkts in der ITT In-Label Population ergibt sich ein Unterschied im Nichtberücksichtigungsanteil (also Anteil der Patienten ohne psoriatische

Nagelbeteiligung zu Baseline) zwischen den Behandlungsarmen von > 15 Prozentpunkten (25/51 [IXE Q4W-Arm] – 19/56 [ADA Arm]).

In Anlehnung an das Vorgehen des G-BA, bei einem Unterschied der Nichtberücksichtigungsanteile zwischen den Armen von größer als 15 Prozentpunkten Ergebnisse nicht in die Nutzenbewertung einzubeziehen [85], werden die Ergebnisse für den Endpunkt „Erreichen eines NAPSI Score = 0“ in der ITT In-Label Population als nicht adäquat interpretierbar angesehen und auf die Darstellung verzichtet.

4.3.1.3.1.2.14 Gesundheitszustand - EQ 5D

Tabelle 4-67: Operationalisierung von EQ-5D

Studie	Operationalisierung
RHAP	Der EQ-5D ist ein etablierter, validierter generischer Patientenfragebogen zur Messung 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. Für weitere Details zur EQ-5D VAS, siehe Abschnitt 4.2.5.2. Für die Erhebungszeitpunkte, siehe Tabelle 4-105. Die statistische Auswertung des folgenden Endpunkts wird für Patienten in der ITT In-Label Population berichtet: • Veränderung des EQ-5D VAS Scores ggü. Baseline **Für die Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens wurde die Auswertung der Veränderung des EQ-5D VAS Scores herangezogen.**
EQ-5D VAS: EuroQoL-5 Dimensions visuelle Analogskala; ITT: Intention to treat.	

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

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

Tabelle 4-68: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkte ermittelt anhand des EQ-5D in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Es handelt sich um eine doppelblind durchgeführte Studie mit Double-Dummy-Verfahren. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die MMRM-Analyse hat die zu Grunde liegende Annahme, dass fehlende Werte missing at random (MAR) sind. Die vorliegenden Daten weisen nicht darauf hin, dass diese Annahme verletzt ist. Aus den Studienunterlagen gehen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder auf sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren, hervor.

In der Gesamtschau wird das Verzerrungspotenzial 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.

Tabelle 4-69: Ergebnisse für die Rücklaufquote des EQ-5D VAS Fragebogens in RCT RHAP mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT In-Label Population)

Studie Erhebungszeitpunkt	**IXE Q4W**		**ADA**	
	Anzahl der Studienpatienten	**Patienten mit vollständigem Fragebogen (%)**	**Anzahl der Studienpatienten**	**Patienten mit vollständigem Fragebogen (%)**
RHAP				
EQ-5D VAS (Rücklaufquote)				
Baseline	51	50 (98,0)	56	55 (98,2)
Woche 24	51	45 (88,2)	56	49 (87,5)

ADA: Adalimumab; EQ-5D VAS: EuroQoL 5 Dimensions visuelle Analogskala; ITT: Intention to treat; IXE: Ixekizumab; Q4W: Alle vier Wochen.

Prozentanteile der Patienten mit vollständigem Fragenbogen beziehen sich auf die ITT In-Label Population.

Die Rücklaufquote des EQ-5D VAS bezogen auf die ITT In-Label Population war in den Behandlungsarmen vergleichbar und betrug über die beiden Behandlungsarme > 87% zu den Erhebungszeitpunkten.

Veränderung des Gesundheitszustands

Tabelle 4-70: Ergebnisse für die Veränderung des Gesundheitszustands (EQ-5D VAS) ggü. Baseline in RCT RHAP mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT In-Label Population) MMRM-Analyse

Studie **Zielgröße** Endpunkt	**IXE Q4W (N = 51)** **Baseline** **N'** **MW** **(SD)**	**Wo 24** **N'** **MW** **(SD)**	**Δ** **LS Mean** **(SE)[a]**	**ADA (N = 56)** **Baseline** **N'** **MW** **(SD)**	**Wo 24** **N'** **MW** **(SD)**	**Δ** **LS Mean** **(SE)[a]**	**IXE Q4W vs. ADA** **Differenz Δ** **[95% KI]** **p-Wert[a]** **Hedges' g** **[95% KI]**
RHAP							
Morbidität - Gesundheitszustand							
EQ-5D VAS Score	50 58,42 (20,38)	51 67,86 (19,98)	10,67 (3,14)	55 58,20 (19,48)	56 67,61 (20,23)	11,86 (3,13)	-1,19 [-8,85; 6,47] 0,759 -0,06 [-0,46; 0,35]

ADA: Adalimumab; csDMARD: Konventionelles synthetisches (conventional synthetic) DMARD; EQ-5D VAS: EuroQoL-5 Dimensions visuelle Analogskala; ITT: Intention to treat; IXE: Ixekizumab; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last Observation Carried Forward; LS: Least Squares; MMRM: Gemischtes Modell für wiederholte Messungen (Mixed Model for Repeated Measurements); MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten in der ITT In-Label Population; N': Anzahl der Patienten in der Analyse; Q4W: Alle vier Wochen; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; Wo: Woche.

[a] Δ LS Mean, SE und p-Wert wurden aus einem Modell für Messwiederholungen mit gemischten Effekten bestimmt (MMRM-Analyse). Das Modell enthielt Terme für Behandlung, Visite, geografische Region und csDMARD-Erfahrung, den Baseline Wert als Kovariate sowie die Interaktion von Visite mit Behandlung.

Kontinuierliche Daten wurden als Mittelwerte und Standardabweichung zu Baseline und zu Woche 24 zusammengefasst. Patienten mit fehlenden Werten zu Woche 24 wurden mittels LOCF ersetzt.
Δ entspricht der mittleren Veränderung gegenüber Baseline; Differenz Δ entspricht der LS Mean Differenz zwischen den Behandlungsarmen.

Zu Baseline war der mittlere (SD) EQ-5D VAS Score im IXE Q4W- und ADA-Arm vergleichbar (58,42 [20,38] bzw. 58,20 [19,48]).

Von Baseline bis Woche 24 zeigte sich in beiden Behandlungsarmen eine im Ausmaß ähnliche Zunahme im EQ-5D VAS Score: die mittlere (SE) Veränderung betrug 10,67 (3,14) im IXE Q4W-Arm und 11,86 (3,13) im ADA-Arm. Die Differenz Δ betrug -1,19 (95% KI [-8,85; 6,47]; p = 0,759).

4.3.1.3.1.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität

4.3.1.3.1.3.1 Generische gesundheitsbezogene Lebensqualität - SF 36

Tabelle 4-71: Operationalisierung von SF-36

Studie	Operationalisierung
RHAP	Der SF-36 ist ein validierter, generischer Patientenfragebogen mit acht Domänen, die in zwei übergeordneten Summenscores, der körperlichen Gesundheit (PCS) und der psychischen Gesundheit (MCS), zusammengefasst werden. Insgesamt kann jeweils eine Punktzahl zwischen 0 und 100 Punkten erreicht werden, wobei höhere Werte eine bessere Lebensqualität anzeigen. Eine Verbesserung um mindestens 5,0 Punkte im SF-36 MCS bzw. PCS stellt eine Annäherung an eine klinisch relevante Verbesserung der generischen gesundheitsbezogenen Lebensqualität dar. Für weitere Details zum SF-36 siehe Abschnitt 4.2.5.2. Für die Erhebungszeitpunkte, siehe Tabelle 4-105. Die statistische Auswertung folgender Endpunkte wird für Patienten in der ITT In-Label Population berichtet (ergänzender Endpunkt ist kursiv dargestellt in Abgrenzung zum Endpunkt, welcher für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogen wurde): • Verbesserung des SF-36 Scores im PCS ≥ 5,0 bzw. MCS ≥ 5,0 • *Veränderung des SF-36 Scores ggü. Baseline, einschließlich Subscores* - Tabelle 4-170 *ff in Anhang 4-G* **Für die Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens wurde die Auswertung des Anteils der Patienten mit einer Verbesserung des SF-36 Scores im PCS ≥ 5,0 bzw. MCS ≥ 5,0 herangezogen.**
ITT: Intention to treat; MCS: Mental Component Summary; PCS: Physical Component Summary; SF-36: 36-Item Short Form Health Survey.	

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 4-72: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkte ermittelt anhand des SF-36 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Es handelt sich um eine doppelblind durchgeführte Studie mit Double-Dummy-Verfahren. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Aus den Studienunterlagen gehen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder auf sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren, hervor.

In der Gesamtschau wird das Verzerrungspotenzial 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.

Tabelle 4-73: Ergebnisse für die Rücklaufquote des SF-36 Fragebogens in RCT RHAP mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT In-Label Population)

	IXE Q4W		**ADA**	
Studie Erhebungszeitpunkt	**Anzahl der Studienpatienten**	**Patienten mit vollständigem Fragebogen (%)**	**Anzahl der Studienpatienten**	**Patienten mit vollständigem Fragebogen (%)**
RHAP				
SF-36 (Rücklaufquote)				
Baseline	51	51 (100)	56	55 (98,2)
Woche 24	51	45 (88,2)	56	50 (89,3)

ADA: Adalimumab; ITT: Intention to treat; IXE: Ixekizumab; Q4W: Alle vier Wochen; SF 36: 36-Item Short Form Health Survey.

Prozentanteile der Patienten mit vollständigem Fragenbogen beziehen sich auf die ITT In-Label Population.

Die Rücklaufquote des SF-36 bezogen auf die ITT In-Label Population war in den Behandlungsarmen vergleichbar und betrug über die beiden Behandlungsarme > 88% zu den Erhebungszeitpunkten.

Zu Baseline waren sowohl der mittlere (SD) PCS als auch der mittlere (SD) MCS Score des SF-36 im IXE Q4W- und ADA-Arm vergleichbar (PCS: 33,0 [10,02] bzw. 34,2 [9,37]; MCS: 47,7 [12,28] bzw. 46,5 [11,25]; für Baseline- und Woche 24-Werte des PCS und MCS in der ITT In-Label Population, siehe auch Tabelle 4-155 und Tabelle 4-156; sowie Tabelle 4-147 ff für die Subdomänen des SF-36, Anhang 4-G).

Verbesserung der generischen gesundheitsbezogenen Lebensqualität

Tabelle 4-74: Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit einer Verbesserung der generischen gesundheitsbezogenen Lebensqualität (SF-36 PCS bzw. MCS) in RCT RHAP mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT In-Label Population)

	IXE Q4W	**ADA**	**IXE Q4W vs. ADA**		
Studie **Zielgröße** Endpunkt	**Pat. mit Ereignis n/N (%)**	**Pat. mit Ereignis n/N (%)**	**RR [95% KI]**	**OR [95% KI]**	**RD [95% KI] p-Wert[a]**
RHAP					
Gesundheitsbezogene Lebensqualität - Generische gesundheitsbezogene Lebensqualität					
Verbesserung in SF-36Summen-score					
PCS (≥ 5,0)[b]	29/51 (56,9)	32/56 (57,1)	1,00 [0,72; 1,38]	0,99 [0,46; 2,13]	-0,00 [-0,19; 0,19] 1,000
MCS (≥ 5,0)[c]	12/51 (23,5)	23/56 (41,1)	0,57 [0,32; 1,03]	0,44 [0,19; 1,02]	-0,18 [-0,35;-0,00] 0,065

ADA: Adalimumab; IXE: Ixekizumab; KI: Konfidenzintervall; MCS: Mental Component Summary; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; OR: Odds Ratio; PCS: Physical Component Summary; Q4W: Alle vier Wochen; RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko; SF-36: 36-Item Short Form Health Survey.

[a] p-Wert wurde mittels Fisher's Exact Test bestimmt.
[b] PCS: Summenscore körperliche Gesundheit, bestehend aus SF 36 Domänen 1, 3, 4, 5.
[c] MCS: Summenscore psychische Gesundheit, bestehend aus SF 36 Domänen 2, 6, 7, 8.
Fehlende Daten wurden mittels Non-Responder-Imputation ersetzt.

Eine Verbesserung im PCS um ≥ 5,0 wurde bei über der Hälfte der Patienten in beiden Behandlungsarmen beobachtet (56,9% vs. 57,1%; RR = 1,00; 95% KI [0,72; 1,38]; p = 1,000).

Der Anteil Patienten mit einer Verbesserung im MCS um ≥ 5,0 betrug 23,5% im IXE Q4W-Arm und 41,1% im ADA-Arm (RR = 0,57; 95% KI [0,32; 1,03]). Der numerische Unterschied zwischen den Behandlungsarmen erreichte keine statistische Signifikanz (p = 0,065).

4.3.1.3.1.3.2 Krankheitsspezifische Lebensqualität - Dermatology Life Quality Index (DLQI)

Tabelle 4-75: Operationalisierung von Dermatology Life Quality Index (DLQI)

Studie	Operationalisierung
RHAP	Der DLQI ist ein krankheitsspezifischer, validierter Patientenfragebogen mit sechs Domänen und nimmt Werte zwischen 0 (keine Beeinträchtigung) und 30 (sehr starke Beeinträchtigung) an. Für weitere Details zum DLQI, siehe Abschnitt 4.2.5.2. Für die Erhebungszeitpunkte, siehe Tabelle 4-105. Die statistische Auswertung folgender Endpunkte werden für Patienten in der Ps In-Label Population und der ITT In-Label Population berichtet (unterstützende Endpunkte bzw. Analysepopulationen sind kursiv dargestellt in Abgrenzung zu den Endpunkten und Analysepopulationen, welche für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogen wurden): • DLQI Total Score (0,1) in Woche 24 (Ps In-Label Population) • *DLQI Total Score (0,1)* in Woche 24 *(ITT In-Label Population)* • *Veränderung des DLQI Scores ggü. Baseline, einschließlich Subscores (Ps In-Label und ITT In-Label Population)* – Tabelle 4-124 *ff und* Tabelle 4-180 *ff in Anhang 4-G* Die Ps In-Label Population ist definiert als Patienten in der ITT In-Label Population mit BSA ≥ 3% Baseline. **Für die Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens wurde die Auswertung des Anteils der Patienten in der Ps In-Label Population mit einem DLQI Total Score (0,1) herangezogen.**
DLQI: Dermatology Life Quality Index; ITT: Intention to treat.	

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 4-76: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkte ermittelt anhand des Dermatology Life Quality Index (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
RHAP	niedrig	ja	ja	ja	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Es handelt sich um eine doppelblind durchgeführte Studie mit Double-Dummy-Verfahren. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Aus den Studienunterlagen gehen keine Hinweise auf

eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung hervor. Da die Randomisierung innerhalb der Subpopulation erhalten blieb, sind potentiell unterschiedlich hohe Anteile der Patienten mit jeweiligem Anzeichen und Symptom zu Baseline in den beiden Armen zufallsbedingt.

In der Gesamtschau wird das Verzerrungspotenzial 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.

Tabelle 4-77: Ergebnisse für die Rücklaufquote des DLQI Fragebogens in RCT RHAP mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT In-Label Population)

Studie Erhebungszeitpunkt	**IXE Q4W**		**ADA**	
	Anzahl der Studienpatienten	**Patienten mit vollständigem Fragebogen (%)**	**Anzahl der Studienpatienten**	**Patienten mit vollständigem Fragebogen (%)**
RHAP				
DLQI (Rücklaufquote)				
Baseline	51	51 (100)	56	55 (98,2)
Woche 24	51	44 (86,3)	56	49 (87,5)

ADA: Adalimumab; ITT: Intention to Treat; IXE: Ixekizumab; DLQI: Dermatology Life Quality Index; Q4W: Alle vier Wochen.
Prozentanteile der Patienten mit vollständigem Fragenbogen beziehen sich auf die ITT In-Label Population.

Die Rücklaufquote des DLQI bezogen auf die ITT In-Label Population war in den Behandlungsarmen vergleichbar und betrug über die beiden Behandlungsarme > 86% zu den Erhebungszeitpunkten.

In der Ps In-Label Population war zu Baseline der mittlere (SD) DLQI Total Score im IXE Q4W- und ADA-Arm vergleichbar (5,7 [4,28] und 5,1 [5,59]; für Baseline- und Woche 24-Werte des DLQI Total Scores in der Ps In-Label Population, siehe auch Tabelle 4-118, für die Subdomänen, siehe Tabelle 4-112 ff, siehe Anhang 4-G).

Kaum oder nicht beeinträchtigte krankheitsspezifische Lebensqualität

Tabelle 4-78: Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit kaum oder nicht beeinträchtigter krankheitsspezifischer Lebensqualität (DLQI) zu Baseline und in Woche 24 in RCT RHAP mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ps In-Label Population)

	IXE Q4W	**ADA**	**IXE Q4W vs. ADA**		
Studie **Zielgröße** Endpunkt	**Pat. mit Ereignis n/N (%)**	**Pat. mit Ereignis n/N (%)**	**RR [95% KI]**	**OR [95% KI]**	**RD [95% KI] p-Wert[a]**
RHAP					
Gesundheitsbezogene Lebensqualität - Krankheitsspezifische Lebensqualität					
DLQI Total Score (0,1) zu Baseline	4/25 (16,0)	9/29 (31,0)			
DLQI Total Score (0,1) in Woche 24	15/25 (60,0)	17/29 (58,6)	1,02 [0,66; 1,59]	1,06 [0,36; 3,15]	0,01 [-0,25; 0,28] 1,000

ADA: Adalimumab; BSA; Body Surface Area ; 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; Q4W: Alle vier Wochen; RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko.

[a] p-Wert wurde mittels Fisher's Exact Test bestimmt.
Fehlende Daten wurden als Non-Responder imputiert.

Ps In-Label Population definiert als Patienten in der In-Label Population mit BSA ≥ 3% bei Baseline.

In Woche 24 hatte in beiden Behandlungsarmen ein vergleichbarer Anteil der Patienten einen DLQI (0,1) (60,0% vs. 58,6%; RR = 1,02; 95% KI [0,66; 1,59]; p = 1,000).

Dieses Ergebnis wurde in der ITT In-Label Population bestätigt (Tabelle 4-79; für Baseline- und Woche 24-Werte des DLQI Total Scores in der ITT In-Label Population, siehe Tabelle 4-163, für die Subdomänen siehe Tabelle 4-157 ff).

Tabelle 4-79: Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit kaum oder nicht beeinträchtigter krankheitsspezifischer Lebensqualität (DLQI) zu Baseline und in Woche 24 in RCT RHAP mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT In-Label Population)

	IXE Q4W	**ADA**	**IXE Q4W vs. ADA**		
Studie **Zielgröße** Endpunkt	**Pat. mit Ereignis n/N (%)**	**Pat. mit Ereignis n/N (%)**	**RR [95% KI]**	**OR [95% KI]**	**RD [95% KI] p-Wert[a]**
RHAP					
Gesundheitsbezogene Lebensqualität - Krankheitsspezifische Lebensqualität					
DLQI Total Score (0,1) zu Baseline	18/51 (35,3)	17/56 (30,4)			
DLQI Total Score (0,1) in Woche 24	32/51 (62,7)	30/56 (53,6)	1,17 [0,85; 1,62]	1,46 [0,67; 3,16]	0,09 [-0,09; 0,28] 0,433

ADA: Adalimumab; 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; Q4W: alle vier Wochen; RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko.

[a] p-Wert wurde mittels Fisher's Exact Test bestimmt.
Fehlende Daten wurden als Non-Responder imputiert.

4.3.1.3.1.4 Sicherheit

4.3.1.3.1.4.1 Jegliche unerwünschte Ereignisse und unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse nach SOC

Tabelle 4-80: Operationalisierung von jegliche unerwünschte Ereignisse und unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse nach SOC

Studie	Operationalisierung
RHAP	UE wurden gemäß der MedDRA Version 19.1 oder höher klassifiziert. Für die Erhebungszeitpunkte, siehe Tabelle 4-105. Folgende Endpunkte werden für Patienten in der Safety In-Label Population berichtet (ergänzende Endpunkte sind kursiv dargestellt in Abgrenzung zu den Endpunkten, welche für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogen wurden): • Anteil der Patienten mit UE • Anteil der Patienten mit SUE • Anteil der Patienten mit Abbruch der Behandlung wegen UE • Anteil der Patienten mit UE von besonderem Interesse nach SOC (Häufigkeit ≥ 10% Patienten in jeglichem Behandlungsarm) • *Anteile der Patienten mit UE nach SOC (≥ 2,0% in jeglichem Behandlungsarm)* – Tabelle 4-187 *in Anhang 4-G* Die Angaben zu den Anteilen beziehen sich durchgehend auf Patienten mit mindestens einem Ereignis. **Für die Ableitung des Zusatznutzens wurde die Auswertung der Anteile der Patienten mit UE, SUE, Abbruch der Behandlung wegen UE sowie der Anteil der Patienten mit UE von besonderem Interesse nach SOC (Häufigkeit ≥ 10% der Patienten in jeglichem Behandlungsarm) herangezogen.**
ITT: Intention to treat; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Affairs; SOC: System Organ Klasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis.	

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 4-81: Bewertung des Verzerrungspotenzials für jegliche unerwünschte Ereignisse und Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse nach SOC 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**
RHAP	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Es handelt sich um eine doppelblind durchgeführte Studie mit Double-Dummy-Verfahren. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Aus den Studienunterlagen gehen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder auf sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren, hervor.

In der Gesamtschau wird das Verzerrungspotenzial 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.

Tabelle 4-82: Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit jeglichen unerwünschten Ereignissen in RCT RHAP mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety In-Label Population)

	IXE Q4W	**ADA**	**IXE Q4W vs. ADA**		
Studie **Zielgröße** Endpunkt	**Pat. mit Ereignis n/N (%)**	**Pat. mit Ereignis n/N (%)**	**RR [95% KI]**	**OR [95% KI]**	**RD [95% KI] p-Wert[a]**
RHAP					
Sicherheit - Jegliche unerwünschte Ereignisse					
UE	35/51 (68,6)	36/56 (64,3)	1,07 [0,82; 1,40]	1,22 [0,54; 2,72]	0,04 [-0,14; 0,22] 0,685
SUE	4/51 (7,8)	4/56 (7,1)	1,10 [0,29; 4,16]	1,11 [0,26; 4,67]	0,01 [-0,09; 0,11] >0,999
Abbruch der Behandlung wegen UE	1/51 (2,0)	0/56 (0,0)	3,29[b] [0,14; 78,96]	3,36 [0,13; 84,26]	0,02 [-0,02; 0,06] 0,477

ADA: Adalimumab; IXE: Ixekizumab KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; OR: Odds Ratio; Q4W: Alle vier Wochen; RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis.

[a] p-Wert wurde mittels Fisher's Exact Test bestimmt.
[b] Wert 0,5 wurde jeweils in allen Zellen der 2x2 Felder-Tafel zu den Anzahlen addiert.

Mindestens ein UE jeglichen Grads hatten 68,6% der Patienten im IXE Q4W-Arm und 64,3% der Patienten im ADA-Arm (RR = 1,07; 95% KI [0,82; 1,40]; p = 0,685).

Auch die Anteile der Patienten mit mindestens einem SUE waren im IXE Q4W-Arm und ADA-Arm vergleichbar (7,8% vs. 7,1%; RR = 1,10; 95% KI [0,29; 4,16]; p > 0,999).

Ein Abbruch der Behandlung aufgrund eines unerwünschten Ereignisses trat bei einem Patienten im IXE Q4W-Arm und bei keinem Patienten im ADA-Arm auf (RR = 3,29; 95% KI [0,14; 78,96]; p = 0,477).

Tabelle 4-83: Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit UE von besonderem Interesse nach SOC (Häufigkeit ≥ 10% Patienten in jeglichem Behandlungsarm) in RCT RHAP mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety In-Label Population)

Studie **Zielgröße** Endpunkt	**IXE Q4W** **Pat. mit Ereignis n/N (%)**	**ADA** **Pat. mit Ereignis n/N (%)**	**IXE Q4W vs. ADA** **RR [95% KI]**	**OR [95% KI]**	**RD [95% KI]**
RHAP					
Sicherheit: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse nach SOC (Häufigkeit ≥ 10% Patienten in jeglichem Behandlungsarm)					
Infektionen und parasitäre Erkrankungen					
p-Wert[a]: 1,000					
Jeglicher Grad	12/51 (23,5)	13/56 (23,2)	1,01 [0,51;2,01]	1,02 [0,42;2,49]	0,00 [-0,16;0,16]
Leicht	11/51 (21,6)	12/56 (21,4)			
Moderat	1/51 (2,0)	4/56 (7,1)			
Schwer	0/51 (0,0)	0/56 (0,0)			
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts					
p-Wert[a]: 0,562					
Jeglicher Grad	5/51 (9,8)	8/56 (14,3)	0,69 [0,24;1,96]	0,65 [0,20;2,14]	-0,04 [-0,17;0,08]
Leicht	5/51 (9,8)	8/56 (14,3)			
Moderat	1/51 (2,0)	2/56 (3,6)			
Schwer	1/51 (2,0)	0/56 (0,0)			
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort					
p-Wert[a]: 0,005					
Jeglicher Grad	17/51 (33,3)	6/56 (10,7)	3,11 [1,33;7,28]	4,17 [1,49;11,64]	0,23 [0,07;0,38]
Leicht	16/51 (31,4)	5/56 (8,9)			
Moderat	3/51 (5,9)	1/56 (1,8)			
Schwer	0/51 (0,0)	0/56 (0,0)			
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen					
p-Wert[a]: 0,782					
Jeglicher Grad	8/51 (15,7)	7/56 (12,5)	1,25 [0,49;3,21]	1,30 [0,44;3,89]	0,03 [-0,10;0,16]
Leicht	5/51 (9,8)	5/56 (8,9)			
Moderat	3/51 (5,9)	2/56 (3,6)			
Schwer	0/51 (0,0)	1/56 (1,8)			

Studie Zielgröße Endpunkt	IXE Q4W Pat. mit Ereignis n/N (%)	ADA Pat. mit Ereignis n/N (%)	IXE Q4W vs. ADA RR [95% KI]	OR [95% KI]	RD [95% KI]
ADA: Adalimumab; IXE: Ixekizumab; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; OR: Odds Ratio; Q4W: Alle vier Wochen; RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko; SOC: System Organ Class. [a] p-Wert wurde mittels Fisher's Exact Test bestimmt					

Die Anteile der Patienten mit Infektionen und parasitären Erkrankungen waren zwischen dem IXE Q4W- und ADA-Arm vergleichbar (23,5% vs. 23,2%; RR = 1,01; 95% KI [0,51; 2,01]; p = 1,000).

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts traten bei 9,8% der Patienten im IXE Q4W-Arm und bei 14,3% der Patienten im ADA-Arm auf (RR = 0,69; 95% KI [0,24; 1,96]). Der numerische Unterschied zu Gunsten von Ixekizumab war statistisch nicht signifikant (p = 0,562).

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort zeigten sich bei 33,3% der Patienten im IXE Q4W-Arm und bei 10,7% der Patienten im ADA-Arm (RR = 3,11; 95% KI [1,33; 7,28]; p = 0,005). Der weitaus überwiegende Teil dieser Ereignisse war leichter Ausprägung, keines der Ereignisse war schwerwiegend, zudem brach im IXE Q4W-Arm kein Patient die Behandlung aufgrund eines Ereignisses dieser SOC ab [15]. Weiterhin nahm mit zunehmender Behandlungsdauer der Anteil der Patienten mit Ereignis in dieser SOC bedeutsam ab, und dies bereits einen Monat nach Behandlungsbeginn (siehe Abbildung 4-3). Letzteres ist gerade vor dem Hintergrund der chronischen Natur der PsA von Bedeutung.

Abbildung 4-3: Anteil Patienten mit allgemeinen Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC) in der RHAP Studie im Zeitverlauf (Safety In-Label Population)

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen waren bei 15,7% der Patienten im IXE Q4W-Arm und bei 12,5% der Patienten im ADA-Arm zu beobachten (RR = 1,25; 95% KI [0,49; 3,21]; p = 0,782).

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die tabellarische Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die tabellarische Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1.

Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen (einschließlich der Interaktionsterme). Stellen Sie dabei die Ergebnisse in den Subgruppen zunächst für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Diese Anforderung gilt sowohl für Subgruppenanalysen auf Basis individueller Patientendaten als auch für solche auf Basis aggregierter Daten. Begründen Sie die Wahl von Trennpunkten, wenn quantitative Merkmale kategorisiert werden. Verwenden Sie dabei nach Möglichkeit die in dem jeweiligen Gebiet gebräuchlichen Einteilungen und begründen Sie etwaige Abweichungen. Kennzeichnen Sie in einzelnen Studien a priori geplante Subgruppenanalysen.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Ergebnisse mithilfe einer Meta-Analyse quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analyse (als Forest-Plot) dar.

Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

In Abschnitt 4.2.5.5 findet sich eine ausführliche Beschreibung und Begründung für die Wahl der Trennpunkte, für die Kategorisierung von quantitativen Merkmalen und die bezüglich Subgruppenanalysen zugrunde gelegte Methodik.

Im Rahmen der in Abschnitt 4.2.3 beschriebenen Informationsbeschaffung wurde für das in diesem Modul dargestellte Teilanwendungsgebiet A1 nur eine relevante RCT (RHAP) identifiziert, die den vordefinierten Kriterien entspricht (siehe Abschnitt 4.3.1.1.4). Damit entfällt die Durchführung von Metaanalysen.

Die Interaktionstests wurden für diejenigen patientenrelevanten Endpunkte durchgeführt, welche für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogen wurden.

In Tabelle 4-84 und Tabelle 4-85 findet sich eine Übersicht über alle durchgeführten Interaktionstests (zur Unterteilung der Subgruppen, siehe Abschnitt 4.2.5.5). Grau-hinterlegte Felder zeigen Belege für potenzielle Interaktionen an ($p \leq 0,05$). Für diese Fälle werden im Anschluss an die Übersichtstabellen die detaillierten Subgruppenergebnisse berichtet.

4.3.1.3.2.1 Übersicht über alle durchgeführten Interaktionstests

Tabelle 4-84: Zusammenfassung der Interaktionsterme der Subgruppenanalysen in RCT RHAP (Teil 1) (ITT In-Label Population)

Merkmale Endpunkte	**Geschlecht weiblich/ männlich**	**Alter (Jahre) < 65 / ≥ 65 bis < 75 / ≥ 75**	**Gewicht I (kg) ≤ 100,0 / > 100,0**	**Gewicht II (kg) < 80,0/≥ 80,0 bis < 100/≥ 100,0**
Gesamtmortalität	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.
Zusammengesetzte Endpunkte				
Verbesserung der Gelenksymptomatik - ACR 70				
ACR 70-Ansprechen	0,728	n.e.	0,703	0,728
Krankheitsaktivität Gelenke - Disease Activity Score - C-reactive Protein (DAS28-CRP)				
Veränderung des DAS28-CRP Scores ggü. Baseline	0,660	0,869	0,970	0,637
Minimale Krankheitsaktivität PsA - Minimum Disease Activity (MDA)				
Erreichen einer minimalen Krankheitsaktivität (MDA_{sPGA})	0,338	0,594	0,956	0,962
Erreichen einer minimalen Krankheitsaktivität (MDA_{PASI})	0,547	0,543	0,580	0,809
Einzel-Endpunkte				
Druckschmerzhafte Gelenke bzw. geschwollene Gelenke - Tender Joint Count (TJC) bzw. Swollen Joint Count (SJC)				
Veränderung der Anzahl der druckschmerzhaften Gelenke ggü. Baseline	0,449	0,096	0,737	0,359
Veränderung der Anzahl der geschwollenen Gelenke ggü. Baseline	0,610	0,239	0,378	0,399
Enthesitis - Leeds Enthesitis Index (LEI)				
Erreichen eines LEI Total Scores = 0 [a]	0,066	0,500	0,439	0,684
Daktylitis - Leeds Dactylitis Index-Basic (LDI-B)				
Erreichen eines LDI-B Scores = 0 [b]	0,208	n.e.	0,620	0,872
Gelenkschmerzen - Patient Assessment of Pain (PAP VAS)				
Veränderung des PAP VAS Scores ggü. Baseline	0,207	0,233	0,857	0,316

Merkmale Endpunkte	**Geschlecht weiblich/ männlich**	**Alter (Jahre) < 65 / ≥ 65 bis < 75 / ≥ 75**	**Gewicht I (kg) ≤ 100,0 / > 100,0**	**Gewicht II (kg) < 80,0/≥ 80,0 bis < 100/≥ 100,0**
Fatigue - Fatique Severity Numeric Rating Scale (NRS)				
Veränderung des Fatique Severity NRS Scores ggü. Baseline	0,948	0,936	0,677	0,925
Körperlicher Funktionsstatus - Health Assessment Questionnaire-Disability Index (HAQ-DI)				
Verbesserung im HAQ-DI Score ≥ 0,35	0,373	0,467	0,130	0,299
Krankheitsaktivität gemäß Patient - Patient's Global Assessment of Disease Activity (PatGA VAS)				
Veränderung des PatGA VAS Scores ggü. Baseline	0,152	0,163	0,426	0,675
Krankheitsaktivität Spondylitis Ankylosans - Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI)				
Veränderung des BASDAI Scores ggü. Baseline	0,684	0,289	0,490	0,830
Hautsymptomatik - Psoriasis Area and Severity Index (PASI)				
PASI 75-Ansprechen [c]	0,524	0,667	0,323	0,476
PASI 90-Ansprechen [c]	0,068	n.e.	0,202	0,426
PASI 100-Ansprechen [c]	0,087	n.e.	0,983	0,976
Psoriatischer Fingernagelbefall - Nail Psoriasis Severity Index (NAPSI)				
Erreichen eines NAPSI Scores = 0 [d]	0,215	0,273	0,421	0,513
Gesundheitszustand - EQ-5D				
Veränderung des EQ-5D VAS Scores ggü. Baseline	0,905	0,601	0,362	0,510
Generische gesundheitsbezogene Lebensqualität - SF-36				
Verbesserung des SF-36 Scores im PCS ≥ 5,0	0,266	0,459	0,220	0,363
Verbesserung des SF-36 Scores im MCS ≥ 5,0	0,049	0,876	0,971	0,477
Krankheitsspezifische Lebensqualität				
DLQI (0,1) [c]	0,915	0,278	0,165	0,366
Jegliche unerwünschte Ereignisse				
Unerwünschte Ereignisse	0,063	0,250	0,588	0,891
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	0,877	0,223	0,517	0,372
Abbruch der Behandlung wegen unerwünschten Ereignissen	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse nach SOC				
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	0,073	0,599	0,582	0,513
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	0,754	0,271	0,577	0,802
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	0,307	0,519	0,017	0,075
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	0,572	0,488	0,468	0,738

Merkmale Endpunkte	**Geschlecht weiblich/ männlich**	**Alter (Jahre) < 65 / ≥ 65 bis < 75 / ≥ 75**	**Gewicht I (kg) ≤ 100,0 / > 100,0**	**Gewicht II (kg) < 80,0/≥ 80,0 bis < 100/≥ 100,0**
ACR: American College of Rheumatology; BASDAI: Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; BSA: Body Surface Area; DAS28-CRP: Disease Activity Score – C-reactive Protein; EQ-5D VAS: EuroQoL 5 Dimensions visuelle Analogskala; Fatigue NRS: Fatigue Numeric Rating Scale; HAQ-DI: Health Assessment Questionnaire-Disability Index; ITT: Intention to treat; kg: Kilogramm; KI: Konfidenzintervall; LDI-B: Leeds Dactylitis Index-Basic; LEI: Leeds Enthesitis Index; MCS: Mental Component Summary; MDA: Minimum Disease Activity; MMRM: Gemischtes Modell für wiederholte Messungen (Mixed Model for Repeated Measurements); NAPSI: Nail Psoriasis Severity Index; n.a.: nicht ausgewertet; n.e.: nicht evaluierbar; PAP VAS: Patient Assessment of Pain visuelle Analogskala; PASI Psoriasis Area Severity Index; PatGA VAS: Patient's Global Assessment of Disease Activity visuelle Analogskala; PCS: Physical Component Summary; PsA: Psoriasis Arthritis; RoW: Rest der Welt; SF-36: 36-Item Short Form Health Survey; SJC: Swollen Joint Count; sPGA: static Physician's Global Assessment; TJC: Tender Joint Count. [a] In Enthesitis In-Label Population, d.h. bei Patienten mit Enthesitis (LEI > 0) zu Baseline. [b] In Daktylitis In-Label Population, d.h. bei Patienten mit Daktylitis (LDI-B > 0) zu Baseline. [c] In Ps In-Label Population, d.h. bei Patienten mit Psoriasis (BSA ≥ 3%) zu Baseline. [d] In Nail Ps In-Label Population, d.h. bei Patienten mit psoriatischem Fingernagelbefall (NAPSI > 0) zu Baseline. p-Werte aus dem Cochran Q-Test für kategorielle und aus Interaktionstermen (Behandlung*Subgruppe) aus MMRM für kontinuierliche Daten. Grau unterlegte Felder zeigen Belege für potenzielle Interaktionen an.				

Tabelle 4-85: Zusammenfassung der Interaktionsterme der Subgruppenanalysen in RCT RHAP (Teil 2) (ITT In-Label Population)

Merkmale Endpunkte	**Geografie I (Europa/ RoW)**	**Geografie II (USA/RoW)**	**CRP (mg/L) (≤ 6 / > 6)**	**Dauer PsA (Jahre) 0 bis < 2/≥ 2)**	**csDMARD Kombination (nein/ja)**
Gesamtmortalität	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.
Zusammengesetzte Endpunkte					
Verbesserung der Gelenksymptomatik - ACR 70					
ACR 70-Ansprechen	0,176	0,237	0,184	0,078	0,935
Krankheitsaktivität Gelenke - Disease Activity Score - C-reactive Protein (DAS28-CRP)					
Veränderung des DAS28-CRP Scores ggü. Baseline	0,123	0,063	0,379	0,426	0,873
Minimale Krankheitsaktivität PsA - Minimum Disease Activity (MDA)					
Erreichen einer minimalen Krankheitsaktivität (MDA_{sPGA})	0,037	0,081	0,738	0,068	0,944
Erreichen einer minimalen Krankheitsaktivität (MDA_{PASI})	0,033	0,078	0,664	0,100	0,806
Einzel-Endpunkte					
Druckschmerzhafte Gelenke bzw. geschwollene Gelenke - Tender Joint Count (TJC) bzw. Swollen Joint Count (SJC)					
Veränderung der Anzahl der druckschmerzhaften Gelenke ggü. Baseline	0,107	0,008	0,666	0,412	0,902
Veränderung der Anzahl der geschwollenen Gelenke ggü. Baseline	0,846	0,557	0,534	0,238	0,595
Enthesitis - Leeds Enthesitis Index (LEI)					
Erreichen eines LEI Total Scores = 0 [a]	0,202	0,245	0,314	0,977	0,063
Daktylitis - Leeds Dactylitis Index-Basic (LDI-B)					
Erreichen eines LDI-B Score = 0 [b]	0,874	0,437	0,278	0,437	0,487
Gelenkschmerzen - Patient Assessment of Pain (PAP VAS)					
Veränderung des PAP VAS Scores ggü. Baseline	0,182	0,111	0,663	0,909	0,463
Fatigue - Fatique Severity Numeric Rating Scale (NRS)					

Merkmale Endpunkte	**Geografie I (Europa/ RoW)**	**Geografie II (USA/RoW)**	**CRP (mg/L) (≤ 6 / > 6)**	**Dauer PsA (Jahre) 0 bis < 2/≥ 2)**	**csDMARD Kombination (nein/ja)**
Veränderung des Fatique Severity NRS Scores ggü. Baseline	0,058	0,072	0,775	0,855	0,815
Körperlicher Funktionsstatus - Health Assessment Questionnaire-Disability Index (HAQ-DI)					
Verbesserung im HAQ-DI Score ≥ 0,35	0,914	0,585	0,064	0,427	0,587
Krankheitsaktivität gemäß Patient - Patient's Global Assessment of Disease Activity (PatGA VAS)					
Veränderung des PatGA VAS Scores ggü. Baseline	0,260	0,317	0,774	0,463	0,125
Krankheitsaktivität Spondylitis Ankylosans - Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI)					
Veränderung des BASDAI Scores ggü. Baseline	0,117	0,162	0,725	0,142	0,486
Hautsymptomatik - Psoriasis Area and Severity Index (PASI)					
PASI 75-Ansprechen [c]	0,802	0,874	0,581	0,767	0,850
PASI 90-Ansprechen [c]	0,369	0,412	0,585	0,470	0,628
PASI 100-Ansprechen [c]	0,402	0,453	0,443	0,361	0,618
Psoriatischer Fingernagelbefall - Nail Psoriasis Severity Index (NAPSI)					
Erreichen eines NAPSI Scores = 0 [d]	0,454	0,252	0,666	0,702	0,815
Gesundheitszustand - EQ-5D					
Veränderung des EQ-5D VAS Scores ggü. Baseline	0,774	0,983	0,554	0,407	0,244
Generische gesundheitsbezogene Lebensqualität - SF-36					
Verbesserung des SF-36 Scores im PCS ≥ 5,0	0,649	0,617	0,630	0,861	0,991
Verbesserung des SF-36 Scores im MCS ≥ 5,0	0,178	0,128	0,230	0,073	0,635
Krankheitsspezifische Lebensqualität					
DLQI (0,1) [c]	n.e.	n.e.	0,419	0,568	0,249
Jegliche unerwünschte Ereignisse					
Unerwünschte Ereignisse	0,340	0,178	0,623	0,306	0,414
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	0,128	0,157	0,418	0,269	0,202
Abbruch der Behandlung wegen unerwünschten Ereignissen	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse nach SOC					
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	0,774	0,590	0,572	0,198	1,000
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	0,277	0,333	0,855	0,841	0,991
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	0,271	0,510	0,450	0,945	0,582
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	0,106	0,160	0,021[e]	0,766	0,650

Merkmale Endpunkte	**Geografie I (Europa/ RoW)**	**Geografie II (USA/RoW)**	**CRP (mg/L) (≤ 6 / > 6)**	**Dauer PsA (Jahre) 0 bis < 2/≥ 2)**	**csDMARD Kombination (nein/ja)**
ACR: American College of Rheumatology; BASDAI: Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; BSA: Body Surface Area; DAS28-CRP: Disease Activity Score – C-reactive Protein; EQ-5D VAS: EuroQoL 5 Dimensions visuelle Analogskala; Fatigue NRS: Fatigue Numeric Rating Scale; HAQ-DI: Health Assessment Questionnaire-Disability Index; KI: Konfidenzintervall; LDI-B: Leeds Dactylitis Index-Basic; LEI: Leeds Enthesitis Index; MCS: Mental Component Summary; MDA: Minimum Disease Activity; mg: Milligramm; MMRM: Gemischtes Modell für wiederholte Messungen (Mixed Model for Repeated Measurements); NAPSI: Nail Psoriasis Severity Index; n.a.: nicht ausgewertet; n.e.: nicht evaluierbar; PAP VAS: Patient Assessment of Pain visuelle Analogskala; PASI Psoriasis Area Severity Index; PatGA VAS: Patient's Global Assessment of Disease Activity visuelle Analogskala; PCS: Physical Component Summary; PsA: Psoriasis Arthritis; RoW: Rest der Welt; SF-36: 36-Item Short Form Health Survey; SJC: Swollen Joint Count; sPGA: static Physician's Global Assessment; TJC: Tender Joint Count. [a] In Enthesitis In-Label Population, d.h. bei Patienten mit Enthesitis (LEI > 0) zu Baseline. [b] In Daktylitis In-Label Population, d.h. bei Patienten mit Daktylitis (LDI-B > 0) zu Baseline. [c] In Ps In-Label Population, d.h. bei Patienten mit Psoriasis (BSA ≥ 3%) zu Baseline. [d] In Nail Ps In-Label Population, d.h. bei Patienten mit psoriatischem Fingernagelbefall (NAPSI > 0) zu Baseline. [e] Weniger als 10 Ereignisse in beiden Merkmalsausprägungen, daher keine Darstellung der Subgruppenergebnisse. p-Werte aus dem Cochran Q-Test für kategorielle und aus Interaktionstermen (Behandlung*Subgruppe) aus MMRM für kontinuierliche Daten. Grau unterlegte Felder zeigen Belege für potenzielle Interaktionen an.					

Insgesamt lässt sich kein konsistentes Bild für spezifische Vorteile oder Nachteile einzelner Subgruppen über eine hinreichende Anzahl von Endpunkten 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.

Insgesamt war die Anzahl der Belege für eine mögliche Interaktion über alle Subgruppen und Endpunkte sehr gering (sechs Belege). Unter Berücksichtigung aller durchgeführten Interaktionstests (diejenigen mit berechenbarem p-Wert des Interaktionstests; n = 237), sind bei einem Niveau von $\alpha = 0{,}05$ insgesamt ca. 12 falsch positive Ergebnisse zu erwarten. Mit sechs p-Werten $\leq 0{,}05$ wurde die zu erwartende Anzahl falsch positiver Ergebnisse im vorliegenden Fall deutlich unterschritten.

Wie aus den Zusammenfassungen ersichtlich, ergeben sich für keine der ausgewerteten Subgruppen konsistente Ergebnisse für Effektmodifikationen über mehrere Endpunkte. Aus den Ergebnissen der Subgruppenanalysen lässt sich somit nicht ableiten, dass die für die Gesamtpopulation beobachteten Effekte nur für bestimmte Subgruppen zu erwarten wären.

4.3.1.3.2.2 Detaillierte Subgruppenanalysen für Belege für potenzielle Interaktionen (p ≤ 0,05)

Tabelle 4-86: Subgruppenergebnisse für den Anteil der Patienten mit Erreichen einer minimalen Krankheitsaktivität (MDA_{PASI}) in RCT RHAP mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT In-Label Population)

Studie **Zielgröße** Endpunkt Merkmal	**IXE Q4W** **Pat. mit Ereignis n/N (%)**	**ADA** **Pat. mit Ereignis n/N (%)**	**IXE Q4W vs. ADA** **RR [95% KI]**	**OR [95% KI]**	**RD [95% KI] p-Wert[a]**
RHAP					
Morbidität - Minimale Krankheitsaktivität PsA					
Erreichen einer MDA_{PASI}					
Geografische Region I: p-Wert[b] der Interaktion: 0,033					
Europa	10/37 (27,03)	16/44 (36,36)	0,74 [0,38; 1,44]	0,65 [0,25; 1,68]	-0,09 [-0,30; 0,11] 0,475
Rest der Welt	8/14 (57,14)	1/12 (8,33)	6,86 [0,99; 47,27]	14,67 [1,46; 146,96]	0,49 [0,19; 0,79] 0,015

ADA: Adalimumab; IXE: Ixekizumab; KI: Konfidenzintervall; MDA: Minimum Disease Activity; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; OR: Odds Ratio; PASI: Psoriasis Area Severity Index; PsA: Psoriasis-Arthritis; Q4W: Alle vier Wochen; RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko.

[a] p-Wert wurde mittels Fisher's Exact Test bestimmt.
[b] p-Wert wurde mittels Cochran Q-Test bestimmt.
Fehlende Daten wurden mittels Non-Responder-Imputation ersetzt.

Hinsichtlich des Erreichens einer minimalen Krankheitsaktivität PsA (MDA_{PASI}) zeigte sich ein Beleg für eine potentielle Interaktion für das Merkmal geografische Region I (p = 0,033).

In der Subgruppe der Patienten aus dem Rest der Welt war die Richtung der Effektschätzer konsistent zu derjenigen in der ITT In-Label Population, im Gegensatz zur Subgruppe der Patienten aus Europa. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen in der Subgruppe der Patienten aus Europa war allerdings statistisch nicht signifikant.

Tabelle 4-87: Subgruppenergebnisse für den Anteil der Patienten mit Erreichen einer minimalen Krankheitsaktivität (MDA_{sPGA}) in RCT RHAP mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT In-Label Population)

Studie **Zielgröße** Endpunkt Merkmal	**IXE Q4W** **Pat. mit Ereignis n/N (%)**	**ADA** **Pat. mit Ereignis n/N (%)**	**IXE Q4W vs. ADA** **RR [95% KI]**	**OR [95% KI]**	**RD [95% KI] p-Wert[a]**
RHAP					
Morbidität - Minimale Krankheitsaktivität PsA					
Erreichen einer MDA_{sPGA}					
Geografische Region I: p-Wert[b] der Interaktion: 0,037					
Europa	10/37 (27,03)	17/44 (38,64)	0,70 [0,37; 1,34]	0,59 [0,23; 1,51]	-0,12 [-0,32; 0,09] 0,346
Rest der Welt	8/14 (57,14)	2/12 (16,67)	3,43 [0,89; 13,15]	6,67 [1,05; 42,43]	0,40 [0,07; 0,74] 0,051

ADA: Adalimumab; IXE: Ixekizumab; KI: Konfidenzintervall; MDA: Minimum Disease Activity n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; OR: Odds Ratio; PsA: Psoriasis Arthritis; Q4W: Alle vier Wochen; RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko; sPGA: static Physician's Global Assessment.

[a] p-Wert wurde mittels Fisher's Exact Test bestimmt.
[b] p-Wert wurde mittels Cochran Q-Test bestimmt.
Fehlende Daten wurden mittels Non-Responder-Imputation ersetzt.

Hinsichtlich des Erreichens einer minimalen Krankheitsaktivität PsA (MDA_{sPGA}) zeigte sich ein Beleg für eine potentielle Interaktion für das Merkmal geografische Region I (p = 0,037).

In der Subgruppe der Patienten aus dem Rest der Welt war die Richtung der Effektschätzer konsistent zu derjenigen in der ITT In-label Population, in der Subgruppe der Patienten aus Europa nicht. Die Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen beider Merkmalsausprägungen waren allerdings statistisch nicht signifikant.

Tabelle 4-88: Subgruppenergebnisse für die Veränderung der Anzahl der druckschmerzhaften Gelenke (TJC[68]) ggü. Baseline in RCT RHAP mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT In-Label Population)

	IXE Q4W			**ADA**			**IXE Q4W vs. ADA**
Studie **Zielgröße** Endpunkt Merkmal	**Baseline** **N'** **MW** **(SD)**	**Wo 24** **N'** **MW** **(SD)**	**Δ** **LS Mean** **(SE)[a]**	**Baseline** **N'** **MW** **(SD)**	**Wo 24** **N'** **MW** **(SD)**	**Δ** **LS Mean** **(SE)[a]**	**Differenz Δ** **[95% KI]** **p-Wert[a]** **Hedges' g** **[95% KI]**
RHAP							
Morbidität - Druckschmerzhafte Gelenke							
TJC(68)							
Geografische Region II: p-Wert[a] der Interaktion: 0,008							
USA	10 28,10 (13,10)	10 5,30 (10,68)	-19,57 (2,67)	10 27,50 (18,20)	10 15,20 (14,82)	-10,41 (2,70)	-9,17 [-15,85; -2,49] 0,008 -1,11 [-2,09; -0,13]
Rest der Welt	41 16,78 (12,25)	41 6,24 (6,32)	-12,62 (1,61)	46 15,37 (10,47)	46 7,37 (9,79)	-10,90 (1,63)	-1,72 [-4,87; 1,43] 0,279 -0,17 [-0,61; 0,27]

ADA: Adalimumab; csDMARD: Konventionelles synthetisches (conventional synthetic) DMARD; IXE: Ixekizumab; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last Observation Carried Forward; LS: Least Squares; MMRM: Gemischtes Modell für wiederholte Messungen (Mixed Model for Repeated Measurements); MW: Mittelwert; N': Anzahl der Patienten in der Analyse; Q4W: Alle vier Wochen; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; TJC: Tender Joint Count; Wo: Woche.

[a] p-Werte wurden mittels Modell für Messwiederholungen mit gemischten Effekten (MMRM-Analyse) mit Termen für Behandlung, Visite, geografische Region, csDMARD-Erfahrung und Baseline Wert als Covariate, sowie für die Interaktion von Visite mit Behandlung, der Subgruppe mit Behandlung und der Subgruppe mit Visite und Behandlung bestimmt.

Kontinuierliche Daten wurden als Mittelwerte und Standardabweichung zu Baseline und zu Woche 24 zusammengefasst. Patienten mit fehlenden Werten zu Woche 24 wurden mittels LOCF ersetzt.
Δ entspricht der mittleren Veränderung gegenüber Baseline; Differenz Δ entspricht der LS Mean Differenz zwischen den Behandlungsarmen.

Hinsichtlich der Anzahl der druckschmerzhaften Gelenke zeigte sich ein Beleg für eine potentielle Interaktion für das Merkmal geografische Region II (p = 0,008).

In den Subgruppen der Patienten aus den USA und der Rest der Welt war die Richtung der Effektschätzer konsistent zu derjenigen in der ITT In-label Population. Es zeigten sich keine klinisch relevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen in den Subgruppen.

Tabelle 4-89: Subgruppenergebnisse für den Anteil der Patienten mit einer Verbesserung der generischen gesundheitsbezogenen Lebensqualität (SF-36 MCS) in RCT RHAP mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT In-Label Population)

Studie **Zielgröße** Endpunkt Merkmal	**IXE Q4W** **Pat. mit Ereignis n/N (%)**	**ADA** **Pat. mit Ereignis n/N (%)**	**IXE Q4W vs. ADA** **RR [95% KI]**	**OR [95% KI]**	**RD [95% KI] p-Wert[a]**
RHAP					
Gesundheitsbezogene Lebensqualität - Generische gesundheitsbezogene Lebensqualität					
Verbesserung in SF-36 MCS ≥ 5,0					
Geschlecht: p-Wert[b] der Interaktion: 0,049					
Weiblich	11/33 (33,33)	12/33 (36,36)	0,92 [0,47; 1,77]	0,88 [0,32; 2,41]	-0,03 [-0,26; 0,20] 1,000
Männlich	1/18 (5,56)	11/23 (47,83)	0,12 [0,02; 0,82]	0,06 [0,01; 0,57]	-0,42 [-0,65; -0,19] 0,005

ADA: Adalimumab; IXE: Ixekizumab; KI: Konfidenzintervall; MCS: Mental Component Summary; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; OR: Odds Ratio; Q4W: Alle vier Wochen; RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko; SF-36: 36-Item Short Form Health Survey.

[a] p-Wert wurde mittels Fisher's Exact Test bestimmt.
[b] p-Wert wurde mittels Cochran Q-Test bestimmt.

Fehlende Daten wurden mittels Non-Responder-Imputation ersetzt.

Hinsichtlich der generischen gesundheitsbezogenen Lebensqualität (SF-36 MCS) zeigte sich ein Beleg für eine potentielle Interaktion für das Merkmal Geschlecht (p = 0,049).

In den Subgruppen der Männer und der Frauen war die Richtung der Effektschätzer konsistent zu derjenigen in der ITT In-label Population. Zudem liegt weder eine medizinische Rationale für einen geschlechtsabhängigen Effekt vor, noch zeigte sich für andere Endpunkte eine Effektmodifikation bezüglich des Merkmals Geschlecht. Somit ist von einer zufälligen Effektmodifikation auszugehen.

Tabelle 4-90: Subgruppenergebnisse für den Anteil der Patienten mit allgemeinen Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort in RCT RHAP mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety In-Label Population)

Studie **Zielgröße** Endpunkt Merkmal	**IXE Q4W** **Pat. mit Ereignis n/N (%)**	**ADA** **Pat. mit Ereignis n/N (%)**	**IXE Q4W vs. ADA** **RR [95% KI]**	**OR [95% KI]**	**RD [95% KI] p-Wert[a]**
RHAP					
Sicherheit - Unerwünschtes Ereignis nach SOC					
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort					
Gewicht I: p-Wert[b] der Interaktion: 0,017					
< 100,0 kg	16/44 (36,36)	1/39 (2,56)	14,18 [1,97; 102,08]	21,71 [2,72; 173,54]	0,34 [0,19; 0,49] <0,001
≥ 100,0 kg	1/7 (14,29)	5/17 (29,41)	0,49 [0,07; 3,44]	0,40 [0,04; 4,24]	-0,15 [-0,49; 0,19] 0,629

ADA: Adalimumab; IXE: Ixekizumab; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; OR: Odds Ratio; Q4W: Alle vier Wochen; RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko; SOC: System Organ Class.

[a] p-Wert wurde mittels Fisher's Exact Test bestimmt.
[b] p-Wert wurde mittels Cochran Q-Test bestimmt.

Hinsichtlich des Anteils der Patienten mit allgemeinen Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort zeigte sich ein Beleg für eine potentielle Interaktion für das Merkmal Gewicht I (p = 0,017).

In der Subgruppe der Patienten mit einem Körpergewicht < 100,0 kg war die Richtung der Effektschätzer konsistent zu derjenigen in der Safety In-Label Population, im Gegensatz zur Subgruppe der Patienten mit einem Körpergewicht ≥ 100,0 kg. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen in der Subgruppe der Patienten mit einem Körpergewicht ≥ 100,0 kg war statistisch nicht signifikant.

In der Fachinformation findet sich diesbezüglich die Information, dass bei Patienten mit einem niedrigeren Körpergewicht tendentiell häufiger Reaktionen an der Injektionsstelle (Definition laut Studienprotokoll [13]) auftreten als bei Patienten mit höherem Körpergewicht; Reaktionen an der Injektionsstelle bestimmen hierbei einen relevanten Teil der in der in der Nutzenbewertung herangezogenen SOC [1]. Jedoch führten keine der unter Ixekizumab aufgetretenen allgemeinen Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort zu einem Abbruch der Behandlung (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.4.1).

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.

Teilanwendungsgebiet A1

Die vorliegende Frühe Nutzenbewertung für Ixekizumab in der Behandlung von Patienten im Teilanwendungsgebiet A1 basiert auf der Phase 3 Studie RHAP ("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") [15].

Die RHAP Studie ist eine doppelblinde, 4-armige, aktiv- und placebokontrollierte, multizentrische Phase 3 Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von zwei Ixekizumab-Dosierungsregimes (Q2W und Q4W) im Vergleich zu Placebo und Adalimumab bei erwachsenen Patienten mit aktiver PsA. Die RHAP Studie ist laufend und wird an 114 Zentren in 15 Ländern (Belgien, Frankreich, Niederlande, Spanien, Vereinigtes Königreich, Bulgarien, Tschechische Republik, Estland, Polen, Russland, Ukraine, USA, Kanada, Mexiko, Japan) durchgeführt.

Die RHAP Studie wurde primär für den Vergleich von Ixekizumab gegenüber Placebo entworfen. Der ADA-Arm wurde mitgeführt, um eine Referenz gegenüber Placebo zu erhalten. Dieses Design erlaubt aber auch den direkten (randomisierten) Vergleich zwischen Ixekizumab und Adalimumab.

In die RHAP Studie wurden erwachsene Patienten (≥ 18 Jahre) mit einer seit mindestens sechs Monaten bestehenden PsA (gemäß CASPAR-Kriterien) eingeschlossen. Die Patienten durften vor Studieneinschluss keine Therapie mit bDMARD erhalten haben.

Die ITT Population der RHAP Studie wurde für die vorliegende Nutzenbewertung angepasst, um eine möglichst große Annäherung an die Zielpopulation bei Zulassungs-konformer Dosierung von Ixekizumab zu gewährleisten. Für den Vergleich von Ixekizumab mit Zulassungs-konformem vierwöchigem Dosierungsintervall (Q4W) mit Adalimumab zu Woche 24 wurden entsprechend csDMARD-naive Patienten sowie Patienten mit assoziierter mittelschwerer bis schwerer Psoriasis aus der ITT Population herausgerechnet.

Folglich wird auf der Woche 24-Datengrundlage der RHAP Studie der Zusatznutzen für solche Patienten im Teilanwendungsgebiet A1 direkt abgeleitet, welche keine assoziierte mittelschwere bis schwere Psoriasis aufwiesen (ITT In-Label Population). Alle im vorliegenden Modul 4A beschriebenen Auswertungen beziehen sich auf die Patienten in der

ITT In-Label Population, falls nicht abweichend beschrieben. Für solche Patienten im Teilanwendungsgebiet A1, welche eine assoziierte mittelschwere bis schwere Psoriasis aufwiesen, liegen bis einschließlich Woche 12 Daten mit der Zulassungs-konformen Ixekizumab-Dosierung im IXE Q2W-Arm vor. In Abschnitt 4.4.2 findet sich eine Kurzdarstellung der Woche 12-Daten und eine Rationale zur Übertragbarkeit der Ableitung des Zusatznutzens auf Patienten mit assoziierter mittelschwerer bis schwerer Psoriasis.

Zusammenfassung der Resultate aus der RHAP Studie (Teilanwendungsgebiet A1)

Die Darstellungen des Vergleichs von Ixekizumab (Q4W) vs. Adalimumab beziehen sich auf die ITT In-Label Population bzw. auf Subpopulationen der ITT In-Label Population, falls nicht anders spezifiziert.

Die demographischen und krankheitsspezifischen Charakteristika waren zwischen dem IXE Q4W- und dem ADA-Arm vergleichbar. Das mittlere Alter in beiden Behandlungsarmen war ca. 50 Jahre. Mehr als die Hälfte der Patienten war weiblich und die überwiegende Mehrheit der Patienten war Weiß (ca. 95%). Die mittlere (SD) Dauer der Erkrankung betrug 11,1 (11,21) Jahre im IXE Q4W-Arm und 7,9 (6,03) Jahre im ADA-Arm.

Über drei Viertel der Patienten erhielt eine Kombinationstherapie mit csDMARD; Methotrexat wurde in beiden Armen am häufigsten als Kombinationspartner verabreicht. Leflunomid als Kombinationspartner erhielten 3 Patienten im IXE Q4W-Arm und 4 Patienten im ADA-Arm. Sulfasalazin erhielten 6 Patienten im IXE Q4W-Arm und 1 Patient im ADA-Arm. Jeweils weniger als ein Viertel der Patienten erhielt eine Ixekizumab- bzw. Adalimumab-Monotherapie. Von den Patienten unter Ixekizumab- bzw. Adalimumab-Monotherapie hatte die Mehrheit der Patienten in der Vergangenheit entweder Methotrexat oder Leflunomid erhalten.

Die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist 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 Ableitung des Zusatznutzens und ergänzende Endpunkte) zu den Zielgrößen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit. Die Ergebnisse der zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogenen Endpunkte werden wie folgt zusammengefasst (siehe auch Tabelle 4-100 in Abschnitt 4.4.2):

Mortalität

Die Anzahl der Todesfälle wurde im Rahmen der Sicherheitsanalyse in der Safety Population ausgewertet.

Bis zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung verstarb kein Studienpatient.

Morbidität

Endpunkt ermittelt anhand des ACR 70

Der ACR 70 ist ein zusammengesetzter Endpunkt und zeigt die Verbesserung der Gelenksymptomatik an.

Der Anteil der Patienten mit ACR 70-Ansprechen war zwischen den Behandlungsarmen vergleichbar und betrug 25,5% im IXE Q4W-Arm vs. 26,8% im ADA-Arm (RR = 0,95; 95% KI [0,50; 1,80]; p = 1,000).

In der Subgruppenauswertung zeigte sich keine fazitrelevante Effektmodifikation.

Endpunkt ermittelt anhand des DAS28-CRP

Auch der DAS28-CRP ist ein zusammengesetzter Score zur Bewertung der Ausprägung und des Verlaufs der Krankheitsaktivität mit Fokus auf die Gelenke. Der DAS28-CRP Score bewegt sich zwischen ca. 1-9,4. Generell zeigen höhere Werte eine höhere Krankheitsaktivität an.

Zu Baseline war der mittlere (SD) DAS28-CRP Score im IXE Q4W- und ADA-Arm vergleichbar (4,81 [1,05] bzw. 4,77 [0,95]).

Von Baseline bis Woche 24 zeigte sich in beiden Behandlungsarmen eine Abnahme des DAS28-CRP Scores. Im IXE Q4W-Arm betrug die mittlere (SE) Veränderung -2,09 (0,16) und im ADA-Arm -1,77 (0,16); Differenz Δ = -0,33; 95% KI [-0,73; 0,08]. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war statistisch nicht signifikant (p = 0,110).

In der Subgruppenauswertung zeigte sich keine fazitrelevante Effektmodifikation.

Endpunkt ermittelt anhand der MDA

Die MDA berücksichtigt neben der muskuloskelettalen Krankheitsmanifestation auch die psoriatische Hautbeteiligung und zeigt Änderungen in der Krankheitsaktivität mit hoher Sensitivität an.

Eine minimale Krankheitsaktivität erreichten 35,3% (MDA_{sPGA} und MDA_{PASI}) der Patienten im IXE Q4W-Arm und 33,9% (MDA_{sPGA}) bzw. 30,4% (MDA_{PASI}) der Patienten im ADA-Arm. Es ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen (MDA_{sPGA}: RR = 1,04; 95% KI [0,62; 1,75]; p = 1,000 / MDA_{PASI}: RR = 1,16; 95% KI [0,68; 2,00]; p = 0,681).

In der Subgruppenauswertung zeigte sich keine fazitrelevante Effektmodifikation.

Endpunkt ermittelt anhand des SJC und TJC

Beim 66/68 Joint-Count werden 66 Gelenke auf Schwellung und 68 Gelenke auf Druckschmerzempfindlichkeit untersucht.

Zu Baseline waren sowohl die mittlere (SD) Anzahl der druckschmerzhaften (TJC[68]) als auch der geschwollenen Gelenke (SJC[66]) im IXE Q4W- und ADA-Arm vergleichbar (TJC[68]: 19,00 [13,10] und 17,54 [12,88]; SJC[66]: 10,61 [7,97] und 9,30 [6,48]).

Von Baseline bis Woche 24 zeigte sich eine mittlere (SE) Verminderung der Anzahl der druckschmerzhaften Gelenke von -13,96 (1,19) im IXE Q4W-Arm und von -10,80 (1,17) im ADA-Arm (Differenz Δ = -3,16; 95% KI [-6,07; -0,26]). Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war statistisch signifikant zu Gunsten von Ixekizumab (p = 0,033).

Die Schätzung des Hedges' g ergab -0,39; 95% KI [-0,79; 0,02]. 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.

Hinsichtlich der Reduktion der Anzahl geschwollener Gelenke betrug im IXE Q4W-Arm die mittlere (SE) Veränderung -7,87 (0,55) und im ADA-Arm -6,22 (0,55); Differenz Δ = -1,64; 95% KI [-2,99; -0,30]. Der Unterschied zwischen den Studienarmen war zu Gunsten von Ixekizumab statistisch signifikant (p = 0,017).

Die Schätzung des Hedges' g ergab -0,43; 95% KI [-0,84; -0,03]. 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.

Endpunkt ermittelt anhand des LEI

Der LEI ist ein verlässliches und sensitives Messinstrument für die klinische Beurteilung des Ausmaßes einer Enthesitis. Der Score kann Werte zwischen 0 und 6 annehmen, wobei höhere Werte eine höhere Enthesitis-Beteiligung anzeigen.

In der Enthesitis In-Label Population war der LEI Total Score zu Baseline im IXE Q4W- und ADA-Arm vergleichbar (2,4 [1,56] bzw. 3,1 [1,55].

Der Anteil der Patienten mit Erreichen eines LEI Total Score = 0 war unter Ixekizumab mehr als doppelt so hoch als unter Adalimumab (54,8% vs. 25,9%; RR = 2,12; 95% KI [1,04; 4,32]). Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zu Gunsten von Ixekizumab gegenüber Adalimumab (p = 0,034).

Der statistisch signifikante Vorteil zu Gunsten von Ixekizumab hinsichtlich der Ausheilung der Enthesitis bestätigte sich in der ITT In-Label Population.

In der Subgruppenauswertung zeigte sich keine fazitrelevante Effektmodifikation.

Endpunkt ermittelt anhand des LDI-B

Der LDI-B ist ein validiertes Messinstrument zur Beurteilung einer Daktylitis. Höhere Werte zeigen eine stärkere Ausprägung der Daktylitis an.

In der Daktylitis In-Label Population war der LDI-B Total Score zu Baseline im IXE Q4W- und ADA-Arm vergleichbar (70,4 [81,55] bzw. 92,1 [69,01].

Einen LDI-B Total Score = 0 erreichte im IXE Q4W-Arm ein numerisch höherer Anteil der Patienten als im ADA-Arm (82,4% vs. 66,67%). Dieser Unterschied war allerdings statistisch nicht signifikant (82,4% vs. 66,67%; RR = 1,24; 95% KI [0,74; 2,06]; p = 0,628).

In Anlehnung an das Vorgehen des G-BA, bei einem Unterschied der Nichtberücksichtigungsanteile zwischen den Armen von größer als 15 Prozentpunkten Ergebnisse nicht in die Nutzenbewertung einzubeziehen [85], werden die Ergebnisse für den Endpunkt „Erreichen eines LDI-B Total Score = 0“ in der ITT In-Label Population als nicht adäquat interpretierbar angesehen und auf die Darstellung verzichtet.

In der Subgruppenauswertung zeigte sich keine fazitrelevante Effektmodifikation.

Endpunkt ermittelt anhand der PAP VAS

Die PAP VAS dient der Selbstbeurteilung der Gelenkschmerzen durch den Patienten auf einer 100-mm visuellen Analogskala. Ein Wert von 0 mm zeigt keine Schmerzen und ein Wert von 100 mm die stärksten vorstellbaren Schmerzen an.

Zu Baseline war der mittlere (SD) PAP VAS Score im IXE Q4W- und ADA-Arm mit 53,31 (20,73) bzw. 57,31 (20,33) ähnlich.

Von Baseline bis Woche 24 zeigte sich in beiden Behandlungsarmen eine vergleichbare Reduktion im PAP VAS Score. Im IXE Q4W-Arm betrug die mittlere (SE) Veränderung -28,92 (3,42) und im ADA-Arm -28,16 (3,37). Die Differenz Δ betrug -0,76 (95% KI [-9,35; 7,84]; p = 0,861).

In der Subgruppenauswertung zeigte sich keine fazitrelevante Effektmodifikation.

Endpunkt ermittelt anhand der Fatigue NRS

Die Fatigue Severity NRS ist ein Fragebogen zur Selbstbeurteilung der Fatigue durch den Patienten auf einer 11-Punkte-Bewertungsskala. Ein Wert von 0 zeigt keine Fatigue und ein Wert von 10 die stärkste vorstellbare Fatigue an.

Zu Baseline war der mittlere (SD) Fatique Severity NRS Score in der ITT In-Label Population im IXE Q4W- und ADA-Arm ähnlich (5,53 [2,39] bzw. 5,11 [2,64]).

Von Baseline bis Woche 24 zeigte sich in beiden Behandlungsarmen eine vergleichbare Reduktion des Fatigue NRS Scores: die mittlere (SE) Veränderung betrug im IXE Q4W-Arm -1,71 (0,33) und im ADA-Arm -1,25 (0,33) (Differenz Δ = -0,46 (95% KI [-1,27; 0,35]; p = 0,263).

In der Subgruppenauswertung zeigte sich keine fazitrelevante Effektmodifikation.

Endpunkt ermittelt anhand des HAQ-DI

Der HAQ-DI ist ein validierter Patientenfragebogen, der krankheitsassoziierte Einschränkungen bezogen auf den körperlichen Funktionsstatus erfasst. Die Spanne des HAQ-DI reicht von 0 bis 3, wobei ein niedrigerer Wert einen besseren körperlichen Funktionsstatus bzw. eine Abnahme des Wertes eine Verbesserung des körperlichen Funktionsstatus anzeigt.

Zu Baseline war der mittlere (SD) HAQ-DI Score im IXE Q4W- und ADA-Arm vergleichbar (1,2 [0,57] bzw. 1,2 [0,59]).

In beiden Behandlungsarmen ergab sich für jeweils knapp die Hälfte der Patienten eine Verbesserung im HAQ-DI Score um ≥ 0,35 (Ixekizumab vs. Adalimumab: 47,1% vs. 48,2%; RR = 0,98; 95% KI [0,66; 1,45]; p = 1,000).

In der Subgruppenauswertung zeigte sich keine fazitrelevante Effektmodifikation.

Endpunkt ermittelt anhand der PatGA VAS

Die PatGA VAS misst die globale Einschätzung der Krankheitsaktivität durch den Patienten mittels eines Items, wobei ein Wert von 0 mm keine Krankheitsaktivität und ein Wert von 100 mm eine maximal vorstellbare Krankheitsaktivität anzeigt.

Zu Baseline war der mittlere (SD) PatGA VAS Score im IXE Q4W- und ADA-Arm vergleichbar (57,45 [21,40] bzw. 58,76 [20,19]).

Von Baseline bis Woche 24 zeigte sich in beiden Behandlungsarmen eine Reduktion des PatGA VAS Scores. Im IXE Q4W-Arm betrug die mittlere (SE) Veränderung -35,64 (3,29) und im ADA-Arm -30,50 (3,25); Differenz Δ = -5,15; 95% KI [-13,32; 3,03]. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war statistisch nicht signifikant (p = 0,214).

Endpunkt ermittelt anhand des BASDAI

Der BASDAI ist ein Maß für die Krankheitsaktivität gemäß Einschätzung des Patienten und fokussiert auf die axiale Manifestationsform der PsA. Die Spanne des BASDAI Scores beträgt 0-10, wobei größere Werte eine höhere Krankheitsaktivität bezogen auf die Spondylitis anzeigen.

Zu Baseline war der mittlere (SD) BASDAI Score im IXE Q4W- und ADA-Arm vergleichbar (5,41 [1,81] bzw. 5,29 [2,15]).

Von Baseline bis Woche 24 nahm der BASDAI Score in beiden Behandlungsarmen ab. Im IXE Q4W-Arm betrug die mittlere (SE) Veränderung -2,30 (0,31) und im ADA-Arm -1,89 (0,30); Differenz Δ = -0,41; 95% KI [-1,16; 0,33]. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war statistisch nicht signifikant (p = 0,274).

In der Subgruppenauswertung zeigte sich keine fazitrelevante Effektmodifikation.

Endpunkt 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 annehmen, wobei ein höherer Wert ein schwereres Krankheitsbild anzeigt.

In der Ps In-Label Population war zu Baseline der mittlere (SD) PASI Score im IXE Q4W- und ADA-Arm vergleichbar (PASI: 4,4 [2,62] und 3,2 [2,37]).

Der Anteil der Patienten mit einem um mindestens 75%, 90% und 100% reduziertem PASI Score war unter Ixekizumab durchweg höher als unter Adalimumab (72,0% vs. 51,7%; 64,0% vs. 31,0%; 56,00% vs. 24,1%).

Der unter Ixekizumab im Vergleich zu Adalimumab konsistente Vorteil bezüglich des PASI Ansprechens erreichte für das PASI 90- und PASI 100-Ansprechen statistische Signifikanz (PASI 90-Ansprechen: RR = 2,06; 95% KI [1,11; 3,82]; p = 0,028 / PASI 100-Ansprechen: RR = 2,32; 95% KI [1,11; 4,83]; p = 0,025].

Der statistisch signifikante Vorteil für Ixekizumab hinsichtlich des PASI 90- und 100-Ansprechens in der Ps In-Label Population bestätigte sich in der ITT In-Label Population.

In der Subgruppenauswertung zeigte sich keine fazitrelevante Effektmodifikation.

Endpunkt ermittelt anhand des NAPSI

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. Der Wertebereich des NAPSI 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) NAPSI Score in der Nail Ps In-Label Population im IXE Q4W- und ADA-Arm vergleichbar (19,4 [18,84] bzw. 17,5 [16,15]).

Der Anteil der Patienten mit Erreichen eines NAPSI Score = 0 betrug 26,9% im IXE Q4W-Arm und 40,5% im ADA-Arm (RR = 0,66; 95% KI [0,32; 1,40]). Der numerische Unterschied war statistisch nicht signifikant (p = 0,296).

In Anlehnung an das Vorgehen des G-BA, bei einem Unterschied der Nichtberücksichtigungsanteile zwischen den Armen von größer als 15 Prozentpunkten Ergebnisse nicht in die Nutzenbewertung einzubeziehen [85], werden die Ergebnisse für den Endpunkt „Erreichen eines NAPSI Score = 0“ in der ITT In-Label Population als nicht adäquat interpretierbar angesehen und auf die Darstellung verzichtet.

In der Subgruppenauswertung ergab sich keine fazitrelevante Effektmodifikation.

Endpunkt 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 der mittlere (SD) EQ-5D VAS Score im IXE Q4W- und ADA-Arm vergleichbar (58,42 [20,38] bzw. 58,20 [19,48]).

Von Baseline bis Woche 24 zeigte sich in beiden Behandlungsarmen eine vergleichbare mittlere (SE) Zunahme des EQ-5D VAS Scores, welche im IXE Q4W-Arm 10,67 (3,14) und im ADA-Arm 11,86 (3,13) betrug (Differenz Δ = -1,19; 95% KI [-8,85; 6,47]; p = 0,759).

In der Subgruppenauswertung zeigte sich keine fazitrelevante Effektmodifikation.

Endpunkt 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 waren sowohl der mittlere (SD) PCS Score als auch der mittlere (SD) MCS Score des SF-36 im IXE Q4W- und ADA-Arm vergleichbar (PCS: 33,0 [10,02] bzw. 34,2 [9,37]; MCS: 47,7 [12,28] bzw. 46,5 [11,25]).

Eine Verbesserung im PCS um ≥ 5,0 wurde bei über der Hälfte der Patienten in beiden Behandlungsarmen beobachtet (56,9% vs. 57,1%; RR = 1,00; 95% KI [0,72; 1,38]; p = 1,000).

Der Anteil Patienten mit einer Verbesserung im SF-36 MCS um ≥ 5,0 betrug im IXE Q4W-Arm 23,53% und im ADA-Arm 41,07% (RR = 0,57; 95% KI [0,32; 1,03]). Der numerische Unterschied zwischen dem IXE Q4W- und ADA-Arm erreichte keine statistische Signifikanz (p = 0,065).

In der Subgruppenauswertung zeigte sich keine fazitrelevante Effektmodifikation.

Endpunkt 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.

In der Ps In-Label Population war der mittlere (SD) DLQI Total Score im IXE- Q4W und ADA-Arm zu Baseline vergleichbar (5,7 [4,28] und 5,1 [5,59]).

In Woche 24 hatte in beiden Behandlungsarmen ein vergleichbarer Anteil der Patienten einen DLQI (0,1) (60,0% vs. 58,6%; RR = 1,02; 95% KI [0,66; 1,59]; p = 1,000).

Dieses Ergebnis wurde in der ITT In-Label Population bestätigt.

In der Subgruppenauswertung zeigte sich keine fazitrelevante Effektmodifikation.

Endpunkte zur Sicherheit

Mindestens ein UE jeglichen Grads hatten 68,6% der Patienten im IXE Q4W-Arm und 64,3% der Patienten im ADA-Arm (RR = 1,07; 95% KI [0,82; 1,40]; p = 0,685).

Auch die Anteile der Patienten mit mindestens einem SUE waren im IXE Q4W-Arm und ADA-Arm vergleichbar (7,8% vs. 7,1%; RR = 1,10; 95% KI [0,29; 4,16]; p > 0,999).

Ein Abbruch der Behandlung aufgrund eines unerwünschten Ereignisses trat bei einem Patienten (2,0%) im IXE Q4W-Arm und bei keinem Patienten im ADA-Arm auf (RR = 3,29; 95% KI [0,14; 78,96]; p = 0,477).

Die Anteile der Patienten mit Infektionen und parasitären Erkrankungen nach SOC waren zwischen dem IXE Q4W- und ADA-Arm vergleichbar (23,5% vs. 23,2%; RR = 1,01; 95% KI [0,51; 2,01]; p = 1,000).

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts traten bei 9,8% der Patienten im IXE Q4W-Arm und bei 14,3% der Patienten im ADA-Arm auf (RR = 0,69; 95% KI [0,24; 1,96]). Der numerische Unterschied zu Gunsten von Ixekizumab war statistisch jedoch nicht signifikant (p = 0,562).

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort zeigten sich bei 33,3% der Patienten im IXE Q4W-Arm und bei 10,7% der Patienten im ADA-Arm (RR = 3,11; 95% KI [1,33; 7,28]; p = 0,005). Der weitaus überwiegende Teil dieser Ereignisse war leicht, keines der Ereignisse war schwerwiegend. Zudem brach im IXE Q4W-Arm kein Patient die Behandlung aufgrund dieses Ereignisses ab [15]. Weiterhin nahm mit zunehmender Behandlungsdauer der Anteil der Patienten mit Ereignis in dieser SOC bedeutsam ab, und dies bereits einen Monat nach Behandlungsbeginn (siehe Abbildung 4-3). Letzteres ist gerade vor dem Hintergrund der chronischen Natur der PsA von Bedeutung.

Unter Ixekizumab zeigten Patienten mit einem niedrigeren Körpergewicht tendentiell häufiger allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort als Patienten mit höherem Körpergewicht. In Analogie hierzu beschreibt die Fachinformation, dass Reaktionen an der Injektionsstelle, als relevanter Bestandteil der SOC „allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“, häufiger in der Gruppe der Patienten unter 100 kg auftreten als bei Patienten mit einem Körpergewicht ≥ 100 kg. Dies führte nicht zu einem häufigeren Studienabbruch [1].

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen waren bei 15,7% der Patienten im IXE Q4W-Arm und bei 12,5% der Patienten im ADA-Arm zu beobachten (RR = 1,25; 95% KI [0,49; 3,21]; p = 0,782).

Teilanwendungsgebiet A2

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Ixekizumab bei Patienten des Teilanwendungsgebiets A2 wurden in der pivotalen Phase 3 RHBE Studie untersucht. Die RHBE Studie ist die erste Zulassungsstudie in der PsA, die ausschließlich Patienten mit unzureichendem Ansprechen auf bDMARD einschloss. Das Design der RHBE Studie sah - im Gegensatz zur RHAP Studie - keinen aktiven Vergleichsarm vor. Weiterhin konnte basierend auf pU-internen Recherchen keine relevante Studie mit einer der ZVT identifiziert werden.

Der medizinische Nutzen von Ixekizumab ist aufgrund der Zulassung für Patienten im Teilanwendungsgebiet A2 als belegt anzusehen. Detaillierte Information zum medizinischen Nutzen sind dem EPAR und der Originalpublikation zu entnehmen [86, 87].

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 4-91: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	**<Mortalität>**	**<Gesundheits-bezogene Lebensqualität>**	**<Endpunkt>**	**<Endpunkt>**	**<Endpunkt>**
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in 3 Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.**

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

Tabelle 4-92: 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 4-93: 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 4-94: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunkterheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisunabhängige Berichterstattung**	**Keine sonstigen Aspekte**	**Verzerrungspotenzial Endpunkt**
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-95: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	**Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1)**
<Studie 1>	

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.*

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt, für den ein indirekter Vergleich vorgenommen wird, fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. ***Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.***

Nicht zutreffend.

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn nicht randomisierte vergleichende Studien als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien. ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.).*** *Benennen Sie*

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

Charakterisieren Sie nachfolgend die nicht randomisierten vergleichenden Studien. ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.***

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte der nicht randomisierten vergleichenden Studie auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Beschreibung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

Tabelle 4-96: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten F	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 4-97: 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 4-98: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	**Verblindung Endpunkterheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisunabhängige Berichterstattung**	**Keine sonstigen Aspekte**
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- bzw. des STROBE-Statements dar. Machen Sie dabei auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus nicht randomisierten vergleichenden Studien fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. ***Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.***

Nicht zutreffend.

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn über die in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 genannten Studien hinausgehende Untersuchungen als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind. ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.).*** *Benennen Sie*

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

Charakterisieren Sie nachfolgend die weiteren Untersuchungen und bewerten Sie deren Verzerrungsaspekte.

Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-99: 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.

4.3.2.3.3.2 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.

Evidenzstufe

Die vorliegende Nutzenbewertung von Ixekizumab für die Behandlung von Patienten im Teilanwendungsgebiet A1 basiert auf der randomisierten, doppelblinden, aktiv- und placebokontrollierten multizentrischen RHAP Studie (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1). Die RHAP Studie entspricht der Evidenzstufe 1b [11].

Studienqualität und Validität der herangezogenen Endpunkte

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studien- und Endpunktebene für alle in der vorliegenden Nutzenbewertung betrachteten Endpunkte als niedrig eingestuft. Es fanden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung (siehe Anhang 4-F).

Alle berücksichtigten Endpunkte sind im betrachteten Anwendungsgebiet etabliert und patientenrelevant. Sie wurden valide erhoben und adäquat operationalisiert (siehe Abschnitt 4.2.5.2).

Aus den Ergebnissen der Subgruppenanalysen lässt sich nicht ableiten, dass die für die Gesamtpopulation beobachteten Effekte nur für bestimmte Subgruppen zu erwarten wären (siehe Abschnitt 4.3.1.3.2). Weiterhin können die Ergebnisse der RHAP Studie auf den deutschen Versorgungskontext übertragen werden (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1).

Fazit

Insgesamt bietet die RHAP Studie eine hohe qualitative Ergebnissicherheit. Daher können für statistisch signifikante Ergebnisse Hinweise für einen Zusatznutzen abgeleitet werden.

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.

Die vorliegende Nutzenbewertung betrachtet Ixekizumab, allein oder in Kombination mit Methotrexat, für die Behandlung erwachsener Patienten mit aktiver PsA, die nicht ausreichend auf eine oder mehrere DMARD-Therapien angesprochen haben oder diese nicht vertragen haben.

Die Zielpopulation der Indikation wurde in folgende zwei Teilanwendungsgebiete A1 und A2 aufgeteilt:

- A1: Erwachsene Patienten mit aktiver PsA, die unzureichend auf eine vorherige Therapie mit DMARD angesprochen haben.
- A2: Erwachsene Patienten mit aktiver PsA, die unzureichend auf eine vorherige Therapie mit bDMARD angesprochen haben.

Therapeutischer Bedarf

Die PsA ist eine multifaktorielle Erkrankung mit sehr heterogener klinischer Manifestation, welche entzündliche Veränderungen der Gelenke, Wirbelsäule, Sehnen- sowie Bandstrukturen, zugehöriger Weichteile und des Hautgewebes umfasst. Hierbei weisen mehr als vier Fünftel der Patienten mit PsA eine psoriatische Beteiligung der Haut bzw. Nägel auf [40, 50, 88].

Die PsA ist mit einer hohen Krankheitslast verbunden, verursacht durch die muskuloskelettale und dermatologische Symptomatik, systemisch-entzündliche Begleitsymptome und potentielle Komorbidität. In der Gesamtheit wirkt sich dies auf viele Bereiche der gesundheitsbezogenen Lebensqualität negativ aus und umfasst hierbei sowohl die physische als auch die psychische Ebene [56, 89].

Ein möglichst frühzeitiger Therapiebeginn und die stringente Einhaltung eines adäquaten Therapiealgorithmus sind notwendig, um irreparable Schäden, z.B. an den Gelenken, zu vermeiden [56]. Das Erreichen der geringstmöglichen Krankheitsaktivität in allen Domänen der Erkrankung, die Optimierung der körperlichen Funktionalität, Verbesserung der Lebensqualität und des allgemeinen Wohlergehens und die Verhinderung oder Minimierung von Komplikationen bedingt durch eine unbehandelte aktive Erkrankung oder durch eine Therapie sind nach GRAPPA übergeordnete Therapieziele [21].

Obwohl für PsA Patienten mit csDMARD, tsDMARD und bDMARD bereits eine Reihe verschiedener Therapiealternativen verfügbar sind, besteht noch immer ein ungedeckter Bedarf hinsichtlich des Erreichens einer möglichst geringen Krankheitsaktivität in allen Domänen der Erkrankung sowie deren Erhalt bei einem insgesamt günstigen Sicherheitsprofil. Auch ist aufgrund von potentiellen Wirkverlusten oder der Entwicklung von Unverträglichkeiten, die unter der chronischen Anwendung von Arzneimitteln bei progredient verlaufenden Krankheiten auftreten können, die Verfügbarkeit von alternativen Behandlungsoptionen von hoher Wichtigkeit.

Im Gegensatz zu csDMARD greifen bDMARD gezielt in den Entzündungsprozess der PsA ein. Von allen bDMARD sind die TNF-α-Inhibitoren im medizinischen Versorgungsalltag am längsten etabliert. Entsprechend liegt für TNF-α-Inhibitoren die umfassendste Datenlage von allen bDMARD vor. Zu den TNF-α-Inhibitoren gehören Adalimumab, Certolizumab Pegol, Etanercept, Golimumab und Infliximab. Dennoch erreicht ein signifikanter Anteil der Patienten entweder gar keine bzw. keine klinisch bedeutsame Verbesserung der Anzeichen und Symptome oder die Patienten erfahren einen Wirkverlust über die Zeit [90]. In diesem Zusammenhang ergab eine Studie in der rheumatoiden Arthritis, dass ein Wechsel auf einen neuen TNF-α-Inhibitor nach unzureichendem Ansprechen auf den vorherigen TNF-α-Inhibitor mit einer geringeren Wirksamkeit verbunden ist als beim Wechsel auf einen Nicht-TNF-α-Inhibitor [91]. Des Weiteren ist die Anwendung von TNF-α-Inhibitoren mit Risiken für opportunistische und andere Infektionen, Demyelinisierungskrankheiten, Reaktivierung einer Tuberkulose und einer Exazerbation einer Herzinsuffizienz assoziiert [6, 92-94].

Ableitung und Ausmaß des Zusatznutzens

Für die Indikation PsA wurde das Wirksamkeits- und Sicherheitsprofil von Ixekizumab in zwei pivotalen, randomisierten, doppelblinden Phase 3 Studien an insgesamt 780 Patienten mit aktiver PsA untersucht (RHAP und RHBE). In die beiden Studien wurden distinkte Patientenpopulation eingeschlossen, um die Wirksamkeit und Sicherheit bei bDMARD-naiven (RHAP) und bDMARD-erfahrenen Patienten (RHBE) separat zu prüfen. Die Studien enthielten jeweils zwei IXE-Arme mit entweder zweiwöchigem (Q2W) oder vierwöchigem (Q4W) Dosierungsintervall.

In beiden pivotalen Studien wurden keine klinisch relevanten Unterschiede zwischen dem Q2W- und dem Q4W-Dosierungsintervall für Patienten ohne assoziierte mittelschwere bis schwere Psoriasis beobachtet. Allerdings zeigte sich für Patienten mit assoziierter

mittelschwerer bis schwerer Psoriasis ein Vorteil der Q2W-Dosierung gegenüber der Q4W-Dosierung hinsichtlich des PASI 75, 90- und 100-Ansprechens in Woche 12. In den pivotalen Studien für die Indikation Plaque-Psoriasis zeigte sich ein ähnlicher Effekt [95]. Nachdem keine Unterschiede zwischen den Dosierungsregimen hinsichtlich des Sicherheitsprofils auftraten, ist gemäß Fachinformation für PsA Patienten mit assoziierter mittelschwerer bis schwerer Psoriasis Ixekizumab in den ersten 12 Wochen daher im Q2W-Intervall zu verabreichen, für Patienten ohne mittelschwere bis schwere Psoriasis im Q4W-Intervall [1].

Teilanwendungsgebiet A1

In Abschnitt 4.3 des vorliegenden Moduls 4A wurden Daten zum Zusatznutzen von Ixekizumab im vierwöchigen Dosierungsintervall gegenüber Adalimumab auf Basis der direkt vergleichenden RHAP Studie für erwachsene Patienten ohne assoziierte mittelschwere bis schwere Psoriasis im Teilanwendungsgebiet A1 dargestellt.

Tabelle 4-100 fasst die Ergebnisse zu den patientenrelevanten Endpunkten und dem abgeleiteten Ausmaß des Zusatznutzens von Ixekizumab für Patienten im Teilanwendungsgebiet A1 basierend auf den Ergebnissen der RHAP Studie zusammen.

Tabelle 4-100: Ableitung und Ausmaß des Zusatznutzens (RHAP, Teilanwendungsgebiet A1)

RHAP Studie **Zielgröße** Endpunkt	**IXE Q4W vs. ADA** **Effektschätzer [95% KI]** **p-Wert** **ggf. oberes Limit des 95% KI des iRR**	**Endpunktkategorie /** **Ausmaß des Zusatznutzens (Wahrscheinlichkeit „Hinweis“)**
Mortalität		
Gesamtmortalität	n.e. (0% vs. 0%)	Gesamtmortalität Kein Zusatznutzen ableitbar
Morbidität		
Zusammengesetzte Endpunkte		
Verbesserung der Gelenksymptomatik – ACR 70		
ACR 70-Ansprechen	RR: 0,95 [0,50; 1,80] 1,000	schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekompli-kationen) Kein Zusatznutzen ableitbar
Krankheitsaktivität Gelenke – Disease Activity Score – C-reactive Protein (DAS28-CRP)		
Veränderung des DAS28-CRP Scores ggü. Baseline	Differenz Δ: -0,33 [-0,73; 0,08] 0,110 Hedges’ g: -0,30 [-0,70; 0,10]	schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekompli-kationen) Kein Zusatznutzen ableitbar

RHAP Studie **Zielgröße** Endpunkt	**IXE Q4W vs. ADA** **Effektschätzer [95% KI]** **p-Wert** **ggf. oberes Limit des 95% KI des iRR**	**Endpunktkategorie /** **Ausmaß des Zusatznutzens (Wahrscheinlichkeit „Hinweis“)**
Minimale Krankheitsaktivität PsA –Minimum Disease Activity ($MDA_{sPGA/PASI}$)		
Erreichen einer minimalen Krankheitsaktivität (MDA_{sPGA})	RR: 1,04 [0,62; 1,75] 1,000	schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekompli-kationen) Kein Zusatznutzen ableitbar
Erreichen einer minimalen Krankheitsaktivität (MDA_{PASI})	RR: 1,16 [0,68; 2,00] 0,681	
Einzel-Endpunkte		
Druckschmerzhafte Gelenke bzw. geschwollene Gelenke - Tender Joint Count (TJC) bzw. Swollen Joint Count (SJC)		
Veränderung der Anzahl der druckschmerzhaften Gelenke ggü. Baseline	Differenz Δ: -3,16 [-6,07; -0,26] 0,033 Hedges’ g: -0,39 [-0,79; 0,02]	schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekompli-kationen) Kein Zusatznutzen ableitbar
Veränderung der Anzahl der geschwollenen Gelenke ggü. Baseline	Differenz Δ: -1,64 [-2,99; -0,30] 0,017 Hedges’ g: -0,43 [-0,84; -0,03]	schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekompli-kationen) Kein Zusatznutzen ableitbar
Enthesitis – Leeds Enthesitis Index (LEI)		
Erreichen eines LEI Total Score = 0 [a]	**RR: 2,12 [1,04; 4,32]** **0,034** 0,96 Oberes Limit KI iRR	schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekompli-kationen) **Geringer Zusatznutzen**
Daktylitis - Leeds Dactylitis Index-Basic (LDI-B)		
Erreichen eines LDI-B Score = 0 [b]	RR: 1,24 [0,74; 2,06] 0,628	schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekompli-kationen) Kein Zusatznutzen ableitbar
Gelenkschmerzen - Patient Assessment of Pain (PAP VAS)		
Veränderung des PAP VAS Scores ggü. Baseline	Differenz Δ: -0,76 [-9,35; 7,84] 0,861 Hedges’ g: -0,03 [-0,44; 0,37]	schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekompli-kationen) Kein Zusatznutzen ableitbar
Fatigue - Fatique Severity Numeric Rating Scale (NRS)		
Veränderung des Fatique Severity NRS Scores ggü. Baseline	Differenz Δ: -0,46 [-1,27; 0,35] 0,263 Hedges’ g: -0,20 [-0,61; 0,20]	schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekompli-kationen) Kein Zusatznutzen ableitbar

RHAP Studie **Zielgröße** Endpunkt	**IXE Q4W vs. ADA** **Effektschätzer [95% KI]** **p-Wert** **ggf. oberes Limit des 95% KI des iRR**	**Endpunktkategorie /** **Ausmaß des Zusatznutzens (Wahrscheinlichkeit „Hinweis“)**
Körperlicher Funktionsstatus - Health Assessment Questionnaire-Disability Index (HAQ-DI)		
Verbesserung im HAQ-DI Score ≥ 0,35	RR: 0,98 [0,66; 1,45] 1,000	schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) Kein Zusatznutzen ableitbar
Krankheitsaktivität gemäß Patient - Patient’s Global Assessment of Disease Activity (PatGA VAS)		
Veränderung des PatGA VAS Scores ggü. Baseline	Differenz Δ: -5,15 [-13,32; 3,03] 0,214 Hedges’ g: -0,23 [-0,63; 0,18]	schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) Kein Zusatznutzen ableitbar
Krankheitsaktivität Spondylitis Ankylosans - Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI)		
Veränderung des BASDAI Scores ggü. Baseline	Differenz Δ: -0,41 [-1,16; 0,33] 0,274 Hedges‘ g: -0,20 [-0,60; 0,21]	schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) Kein Zusatznutzen ableitbar
Hautsymptomatik - Psoriasis Area and Severity Index (PASI)		
PASI 75-Ansprechen [c]	RR: 1,39 [0,91; 2,14] 0,166	schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) **Beträchtlicher Zusatznutzen**
PASI 90-Ansprechen [c]	**RR: 2,06 [1,11; 3,82]** **0,028** 0,899 Oberes Limit KI iRR	
PASI 100-Ansprechen [c]	**RR: 2,32 [1,11; 4,83]** **0,025** 0,899 Oberes Limit KI iRR	
Psoriatischer Fingernagelbefall - Nail Psoriasis Severity Index (NAPSI)		
Erreichen eines NAPSI Score = 0 [d]	RR: 0,66 [0,32; 1,40] 0,296	schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) Kein Zusatznutzen ableitbar
Gesundheitszustand - EQ-5D		
Veränderung des EQ-5D VAS Scores ggü. Baseline	Differenz Δ: -1,19 [-8,85; 6,47] 0,759 Hedges‘ g: -0,06 [-0,46; 0,35]	nicht schwerwiegende (bzw. nicht schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) Kein Zusatznutzen ableitbar

RHAP Studie **Zielgröße** Endpunkt	**IXE Q4W vs. ADA** **Effektschätzer [95% KI]** **p-Wert** **ggf. oberes Limit des 95% KI des iRR**	**Endpunktkategorie /** **Ausmaß des Zusatznutzens (Wahrscheinlichkeit „Hinweis“)**
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
Generische gesundheitsbezogene Lebensqualität - SF-36		
Verbesserung des SF-36 Scores im PCS ≥ 5,0	RR: 1,00 [0,72; 1,38] 1,000	gesundheitsbezogene Lebensqualität Kein Zusatznutzen ableitbar
Verbesserung des SF-36 Scores im MCS ≥ 5,0	RR: 0,57 [0,32; 1,03] 0,065	gesundheitsbezogene Lebensqualität Kein Zusatznutzen ableitbar
Krankheitsspezifische Lebensqualität - Dermatology Life Quality Index (DLQI)		
DLQI Total Score (0,1) [c]	RR: 1,02 [0,66; 1,59] 1,000	gesundheitsbezogene Lebensqualität Kein Zusatznutzen ableitbar
Sicherheit		
Jegliche unerwünschte Ereignisse		
Unerwünschte Ereignisse	RR: 1,07 [0,82; 1,40] 0,685	nicht schwerwiegende Nebenwirkungen Kein Zusatznutzen ableitbar
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	RR: 1,10 [0,29; 4,16] > 0,999	schwerwiegende Nebenwirkungen Kein Zusatznutzen ableitbar
Abbruch der Behandlung wegen unerwünschten Ereignissen	RR: 3,29 [0,14; 78,96] 0,477	nicht schwerwiegende Nebenwirkungen Kein Zusatznutzen ableitbar
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse nach SOC		
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	RR: 1,01 [0,51; 2,01] 1,000	nicht schwerwiegende Nebenwirkungen Kein Zusatznutzen ableitbar
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	RR: 0,69 [0,24; 1,96] 0,562	nicht schwerwiegende Nebenwirkungen Kein Zusatznutzen ableitbar
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	**RR: 3,11 [1,33; 7,28]** **0,005** 0,75 Oberes Limit KI iRR	nicht schwerwiegende Nebenwirkungen **Geringerer Zusatznutzen, Ausmaß „gering[e]**
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	RR: 1,25 [0,49; 3,21] 0,782	nicht schwerwiegende Nebenwirkungen Kein Zusatznutzen ableitbar
ACR: American College of Rheumatology; BASDAI: Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; BSA: Body Surface Area; DAS28-CRP: Disease Activity Score – C-reactive Protein; DLQI: Dermatology Life Quality Index; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; EQ-5D VAS: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions visuelle Analogskala; Fatigue NRS: Fatique Severity Numeric		

RHAP Studie **Zielgröße** Endpunkt	**IXE Q4W vs. ADA** **Effektschätzer [95% KI]** **p-Wert** **ggf. oberes Limit des 95% KI des iRR**	**Endpunktkategorie /** **Ausmaß des Zusatznutzens (Wahrscheinlichkeit „Hinweis“)**
Rating Scale; HAQ-DI: Health Assessment Questionnaire-Disability Index; iRR: Inverses relatives Risiko; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; LDI-B: Leeds Dactylitis Index-Basic; LEI: Leeds Enthesitis Index; MCS: Mental Component Summary; MDA; Minimal Disease Activity; NAPSI: Nail Psoriasis Severity Index; n.e.: nicht evaluierbar; PAP VAS: Patient Assessment of Pain visuelle Analogskala; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; PatGA VAS: Patient’s Global Assessment of Disease Activity visuelle Analogskala; PCS: Physical Component Summary; Ps: Psoriasis; PsA: Psoriasis-Arthritis; Q4W: Alle vier Wochen; RR: Relatives Risiko; SF-36: 36-Item Short Form Health Survey; SJC: Swollen Joint Count; TJC: Tender Joint Count. [a] In Enthesitis In-Label Population, d.h. bei Patienten mit Enthesitis (LEI > 0) zu Baseline. [b] In Daktylitis In-Label Population, d.h. bei Patienten mit Daktylitis (LDI-B > 0) zu Baseline. [c] In Ps In-Label Population, d.h. bei Patienten mit Psoriasis (BSA ≥ 3%) zu Baseline. [d] In Nail Ps In-Label Population, d.h. bei Patienten mit psoriatischem Fingernagelbefall (NAPSI > 0) zu Baseline. [e] Zur Einstufung des Ausmaßes siehe Beschreibung unter dieser Tabelle zu diesem Endpunkt. Resultate basierend auf dem IXE Q4W-Arm der RHAP Studie und auf Patienten der ITT/Safety In-Label Population bzw. entsprechenden Subpopulationen.		

Mortalität

Für die Gesamtmortalität ist **kein Zusatznutzen** gegenüber der ZVT ableitbar.

Morbidität

Für die **Ausheilung der Enthesitis** (LEI) ergibt sich ein **Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen** gegenüber Adalimumab, da es sich hierbei um eine gegenüber der ZVT klinisch relevante Abschwächung bzw. Ausheilung eines für die PsA charakteristischen, schwerwiegenden Leitsymptoms handelt [35, 36].

Eine aktive Enthesitis kann zu Kochenerosionen und Knochenneubildungen führen, damit verbunden ist eine irreversible Gelenkschädigung und Bewegungseinschränkung [36].

Für die **PASI-Reduktion** (PASI 75-, 90- und 100-Ansprechen) wird in der Gesamtschau ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** gegenüber Adalimumab beansprucht, da es sich um eine gegenüber der ZVT bisher nicht erreichte Reduktion bis hin zu einer Erscheinungsfreiheit psoriatischer Läsionen handelt.

In der überwiegenden Mehrheit der Fälle ist die PsA Erkrankung mit einer Psoriasis assoziiert. Die Psoriasis kann die physische und vor allem psychische Belastung verursacht durch die muskuloskelettalen Beschwerden weiter verstärken. Auch isoliert betrachtet können die psoriatischen Läsionen auf der Haut für den Patienten sehr belastend sein [50]. Patienten und Ärzte beurteilen die psoriatische Beteiligung von Haut und Nägeln als wichtig zu erhebenden Outcome [19]. So ist gemäß S3-Leitlinie zur Psoriasis vulgaris „[…] das grundsätzliche Ziel jeder Therapie […] die Erscheinungsfreiheit, das heißt die Abwesenheit von kutanen Symptomen der Psoriasis […][53]. Der Behandlung psoriatischer Läsionen ist im Rahmen der

PsA daher eine besondere Bedeutung beizumessen. In diesem Zusammenhang stellte die Weltgesundheitsorganisation WHO klar, dass die Psoriasis eine chronische, schmerzhafte, entstellende, behindernde und nicht heilbare Erkrankung ist [96].

Für die verbleibenden Endpunkte zur Zielgröße Morbidität zeigte sich kein Zusatznutzen von Ixekizumab gegenüber Adalimumab.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Sowohl unter Ixekizumab als auch unter Adalimumab war eine Verbesserung der generischen (SF-36) und krankheitsspezifischen Lebensqualität (DLQI) festzustellen; ein Zusatznutzen gegenüber Adalimumab ist hierbei nicht ableitbar.

Sicherheit

Die Ableitung des Zusatznutzens bezüglich Sicherheit wurde hinsichtlich jeglicher (S)UE, Behandlungabbrüchen aufgrund von UE und UE von besonderem Interesse nach SOC vorgenommen.

In Bezug auf jegliche UE, SUE, Behandlungsabbruch aufgrund eines UE, Infektionen und parasitäre Erkrankungen, Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts und Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen ist **kein Zusatznutzen oder Schaden** ableitbar.

In Bezug auf **allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort** zeigte sich ein **statistisch signifikanter Unterschied zu Ungunsten von Ixekizumab**. Aufgrund des überwiegend leichten und vorübergehenden Auftretens stellen diese Ereignisse nicht die positiven Effekte infrage.

Übertragbarkeit des Zusatznutzens auf Patienten mit assoziierter mittelschwerer bis schwerer Psoriasis im Teilanwendungsgebiet A1

Nach Auffassung des pU ist das oben beschriebene vorteilhafte Zusatznutzenprofil auf Patienten mit assoziierter mittelschwerer bis schwerer Psoriasis im Teilanwendungsgebiet A1 übertragbar, wie im Folgenden ausgeführt wird.

Für Patienten mit assoziierter mittelschwerer bis schwerer Psoriasis (definiert als PASI oder BSA > 10 zu Baseline) liegen Daten mit der Zulassungs-konformen, zweiwöchigen Ixekizumab-Dosierung im IXE Q2W-Arm bis einschließlich Woche 12 vor.

Die im Anschluss dargestellten Auswertungen [16] wurden in einer Analysepopulation durchgeführt, welche in Analogie zur ITT In-Label Population folgende Patienten **nicht** beinhaltet:

- csDMARD-naive Patienten
- Patienten mit BSA und PASI ≤ 10
- Patienten im IXE Q4W- und Placebo-Arm

Tabelle 4-101 zeigt die demografischen und krankheitsbezogenen Charakteristika der daraus resultierenden Analysepopulation.

Tabelle 4-101: Demografische und krankheitsbezogene Charakteristika der Patienten mit assoziierter mittelschwerer bis schwerer Psoriasis im Teilanwendungsgebiet A1 (IXE Q2W-Arm vs. ADA-Arm; RHAP Studie)

Merkmal	**IXE Q2W** **N = 26**	**ADA** **N = 31**
Alter (Jahre)		
MW (SD)	48,7 (14,60)	49,1 (12,24)
Geschlecht (Anzahl [%])		
Weiblich	11 (42,3)	14 (45,2)
Männlich	15 (57,7)	17 (54,8)
Gewicht (kg)		
MW (SD)	82,6 (17,89)	93,3 (26,20)
Body-Mass-Index (BMI)		
MW (SD)	27,6 (5,08)	31,7 (7,90)
Dauer der PsA Erkrankung (Jahre)[a]		
MW (SD)	11,9 (11,25)	12,0 (9,22)
DAS28-CRP Score		
MW (SD)	5,2 (1,09)	5,0 (0,90)
PASI Score		
MW (SD)	12,2 (8,92)	11,1 (8,51)
Prozentualer Anteil betroffener Körperoberfläche (BSA)		
MW (SD)	29,5 (18,75)	34,7 (21,94)
DLQI Total Score		
MW (SD)	8,9 (5,61)	8,4 (7,64)
Patienten mit csDMARD-Kombinationstherapie (Anzahl [%])[b]		
Ja	18 (69,2)	22 (71,0)
Methotrexat	13 (50,0)	14 (45,2)
Methotrexat Natrium	2 (7,7)	3 (9,7)
Leflunomid	1 (3,8)	2 (6,5)
Sulfasalazin	2 (7,7)	3 (9,7)
Nein	8 (30,8)	9 (29,0)

Merkmal	IXE Q2W N = 26	ADA N = 31
Patienten mit vor Randomisierung abgebrochener bzw. abgeschlossener csDMARD-Therapie (Anzahl [%])[c]		
Jegliche	8 (30,8)	9 (29,0)
Methotrexat	7 (26,9)	8 (25,8)
Leflunomid	1 (3,8)	3 (9,7)
Sulfasalazin	5 (19,2)	1 (3,2)
Ciclosporin	1 (3,8)	2 (6,5)

ADA: Adalimumab; BMI: Body-Mass-Index; BSA: Body Surface Area; eCRF: elektronisches Datenerhebungsformular (electronic Case Report Form); csDMARD: Konventionelles synthetisches (conventional synthetic) DMARD; DAS28 CRP: Disease ActivityScore - C reactive Protein; DLQI: Dermatology Life Quality Index; IXE: Ixekizumab; MW: Mittelwert; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; PsA: Psoriasis-Arthritis; Q2W: Alle zwei Wochen; SD: Standardabweichung.

[a] Zeit seit erster Diagnose der PsA.
[b] Es ist davon auszugehen, dass für solche Patienten, die bereits zu Studienbeginn eine csDMARD-Therapie erhielten und diese Therapie nach Randomisierung fortführten, ein zusätzlicher Behandlungsbedarf bestand, eine zusätzliche Gabe von Adalimumab bzw. Ixekizumab zu rechtfertigen [4].
[c] Dokumentierter Abbruch bzw. Abschluss der csDMARD-Anwendung vor Randomisierung aufgrund von unzureichendem Ansprechen, Kontraindikation, unerwünschten Ereignissen, Entscheidung des Patienten, Therapie-Abschluss (d.h. eine Therapiemöglichkeit wurde vollständig ausgeschöpft und das Risiko-Nutzen-Profil erlaubt keine weitere Anwendung desselben Wirkstoffs) nach eCRF-Eintrag.

Die Tabelle enthält Daten zu Patienten mit assoziierter mittelschwerer bis schwerer Psoriasis, definiert als PASI oder BSA > 10 zu Baseline.

Die demografischen und krankheitsbezogenen Charakteristika der Patienten mit assoziierter mittelschwerer bis schwerer Psoriasis (PASI oder BSA > 10) zu Baseline (IXE Q2W- vs. ADA-Arm) im Teilanwendungsgebiet A1 waren mit wenigen Ausnahmen denen der ITT In-Label Population (IXE Q4W- vs. ADA-Arm) ähnlich. Erwartungsgemäß war zu Baseline die Hautsymptomatik stärker ausgeprägt sowie die krankheitsspezifische Lebensqualität stärker beeinträchtigt: Der mittlere (SD) PASI Score betrug 12,2 (8,92) im IXE Q2W-Arm und 11,1 (8,51) im ADA-Arm. Der mittlere (SD) DLQI Total Score betrug 8,9 (5,61) im IXE Q2W-Arm und 8,4 (7,64) im ADA-Arm. Außerdem enthielt die Analysepopulation mit assoziierter mittelschwerer bis schwerer Psoriasis geringfügig mehr Männer als Frauen.

In Tabelle 4-102 sind die Resultate für solche Endpunkte dargestellt, welche in der ITT In-Label Population (Patienten ohne assoziierte mittelschwere bis schwere Psoriasis) statistisch signifikante und klinisch relevante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen in Woche 24 ergaben (siehe Tabelle 4-100).

Tabelle 4-102: Ausheilung der Enthesitis, PASI-Ansprechen und allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort zu Woche 12 bei Patienten mit assoziierter mittelschwerer bis schwerer Psoriasis im Teilanwendungsgebiet A1 (IXE Q2W-Arm vs. ADA-Arm; RHAP Studie)

Studie **Zielgröße** Endpunkt	**IXE Q2W** **Pat. mit Ereignis n/N (%)**	**ADA** **Pat. mit Ereignis n/N (%)**	**IXE vs. ADA** **RR [95% KI]**	**OR [95% KI]**	**RD [95% KI] p-Wert[a]**
RHAP					
Morbidität - Enthesitis					
Erreichen eines LEI Total Score = 0[b,c]	10/17 (58,8)	9/20 (45,0)	1,31 [0,70; 2,45]	1,75 [0,47; 6,45]	0,14 [-0,18; 0,46] 0,515
Morbidität - Hautsymptomatik					
PASI 75-Ansprechen[b]	17/26 (65,4)	11/31 (35,5)	1,84 [1,06; 3,20]	3,43 [1,15; 10,24]	0,30 [0,05; 0,55] 0,034
PASI 90-Ansprechen[b]	12/26 (46,2)	7/31 (22,6)	2,04 [0,94; 4,43]	2,94 [0,94; 9,20]	0,24 [-0,01; 0,48] 0,091
PASI 100-Ansprechen[b]	7/26 (26,9)	4/31 (12,9)	2,09 [0,69; 6,35]	2,49 [0,64; 9,70]	0,14 [-0,07; 0,35] 0,312
Sicherheit - Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort					
p-Wert[a]: 0,228					
Jeglicher Grad	5/26 (19,2)	2/31 (6,5)	2,98 [0,63; 14,11]	3,45 [0,61; 19,54]	0,13 [-0,05; 0,30]
Leicht	5/26 (19,2)	2/31 (6,5)			
Moderat	0/26 (0,0)	0/31 (0,0)			
Schwer	0/26 (0,0)	0/31 (0,0)			

ADA: Adalimumab; IXE: Ixekizumab; KI: Konfidenzintervall; LEI: Leeds Enthesitis Index; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; OR: Odds Ratio; PASI: Psoriasis Area Severity Index; Q2W: Alle zwei Wochen; RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko.

[a] p-Wert wurde mittels Fisher's Exact Test bestimmt.
[b] Fehlende Daten wurden mittels Non-Responder-Imputation ersetzt.
[c] Erhoben für Patienten mit Enthesitis zu Baseline (LEI Total Score > 0).

In Woche 12 erreichte im IXE Q2-Arm ein numerisch größerer Anteil der Patienten einen LEI Total Score = 0 als im ADA-Arm (58,8% vs. 45,0%; RR = 1,31; 95% KI [0,70; 2,45]; p = 0,515).

Ein PASI 75-Ansprechen zeigte sich für einen statistisch signifikant größeren Anteil der Patienten im IXE Q2W-Arm als im ADA-Arm (65,4% vs. 35,5%; RR = 1,84; 95% KI [1,06;

3,20]; p = 0,034, Tabelle 4-102). Auch die Anteile der Patienten mit einem PASI 90- und PASI 100-Ansprechen waren im IXE Q2W-Arm numerisch höher als im ADA-Arm (46,2% vs. 22,6% bzw. 26,9% vs. 12,9%).

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort jeglichen Grades traten bei einem numerisch höheren Anteil der Patienten im IXE Q2W- als im ADA-Arm auf (19,2% vs. 6,5%; RR = 2,98; 95% KI [0,63; 14,11], p = 0,228).

Daraus ergibt sich zu Woche 12 ein ähnliches Zusatznutzenprofil von Ixekizumab in der zweiwöchentlichen Dosierung (Q2W) für Patienten mit assoziierter mittelschwerer bis schwerer Psoriasis im Vergleich zum Zusatznutzenprofil von Ixekizumab in der vierwöchentlichen Dosierung (Q4W) für Patienten ohne assoziierte mittelschwere bis schwere Psoriasis in Woche 24, jeweils gegenüber Adalimumab [69, 95].

Zudem spielen anfängliche Dosierungsunterschiede bedingt durch eine Differenzierung anhand der derzeitigen Stärke der psoriatischen Hautbeteiligung für das langfristige Erreichen des Therapieziels in dieser heterogenen und chronisch progressiven Erkrankung eine untergeordnete Rolle. Entscheidender ist die individuell vorliegende Symptomatik, die das komplette Spektrum von peripherer Arthritis, axialer Arthritis, Daktylitis, Enthesitis und Haut- und Nagelerscheinungen annehmen kann und sich auch bei einem Patienten im Laufe der Erkrankung unterschiedlich manifestieren kann [97]. Durch die dominierende Manifestation wird wiederum die Behandlung durch unterschiedliche Facharztgruppen (Rheumatologen und/oder Dermatologen) maßgeblich bestimmt [18, 21], welche ein weiterer Faktor des Behandlungserfolgs ist.

In der **Gesamtschau** des auf Endpunktebene abgeleiteten Zusatznutzens ergibt sich somit ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** für Ixekizumab gegenüber Adalimumab für alle Patienten im **Teilanwendungsgebiet A1**.

Teilanwendungsgebiet A2

Da keine Evidenz für den Nachweis eines Zusatznutzens von Ixekizumab gegenüber der vom G-BA festgelegten ZVT verfügbar war, konnte für das **Teilanwendungsgebiet A2** keine Bewertung des Zusatznutzens durchgeführt werden.

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 4-103: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene Patienten mit aktiver PsA, die unzureichend auf eine vorherige Therapie mit DMARD angesprochen haben (Teilanwendungsgebiet A1[a]).	Beträchtlich
Erwachsene Patienten mit aktiver PsA, die unzureichend auf eine vorherige Therapie mit bDMARD angesprochen haben (Teilanwendungsgebiet A2[b])	Zusatznutzen nicht belegt
[a] Patienten, welche auf ein DMARD (csDMARD oder Apremilast) unzureichend angesprochen haben und erstmalig für ein Biologikum in Frage kommen. [b] Patienten, welche bereits ein Biologikum erhalten haben.	

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.

Nicht zutreffend.

4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.

Nicht zutreffend.

4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.

Nicht zutreffend.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005[14], Molenberghs 2010[15]). 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[16]) 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[17]) 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:

– Patientenpopulation
– Intervention
– Kontrolle
– Datenherkunft
– verwendete Methodik
– entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)

[14] *Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.*
[15] *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.*
[16] *Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.*
[17] *Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.*

– 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).

RHAP

Studienberichte und zusätzliche Auswertungen zur RHAP Studie

- Studienbericht: [15]
- Post-hoc Analysen der RHAP Studie: [16]

Publikationen

- Mease et al. 2017: [69]

Studienregistereinträge

- Clinicaltrials gov: [74, 75]
- ICTRP: [76, 77]
- EUCTR [78]

4.7 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge), die Sie im vorliegenden Dokument angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Lilly Deutschland GmbH. Fachinformation Taltz®. [online]. Stand: Januar 2018. URL: www.fachinfo.de [Zugriff: 6. Februar 2018].

2. Gemeinsamer Bundesausschuss. AW: Nachfrage zur Information über eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Beratungsanforderung 2017-B-138-z). 2017.

3. Gemeinsamer Bundesausschuss. Information über eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie Beratungsanforderung 2017-B-138-z Ixekizumab zur Behandlung der aktiven Psoriasis Arthritis. 2017.

4. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV - Beratungsanforderung 2014-B-103. 2015.

5. Smolen, J. S., van der Heijde, D., Machold, K. P., Aletaha, D.,Landewe, R. Proposal for a new nomenclature of disease-modifying antirheumatic drugs. Annals of the rheumatic diseases 2014; 73(1): 3-5.

6. Cush, J. J. Unusual toxicities with TNF inhibition: heart failure and drug-induced lupus. Clinical and experimental rheumatology 2004; 22(5 Suppl 35): S141-7.

7. MSD SHARP & DOHME GMBH. Fachinformation REMICADE® 100 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. [online]. Stand: Juni 2016. URL: www.fachinfo.de [Zugriff: Oktober 2017].

8. MSD SHARP & DOHME GMBH. Fachinformation Simponi® 50 mg Injektionslösung Vorgefüllter Injektor/Fertigspritze. [online]. Stand: Februar 2017. URL: www.fachinfo.de [Zugriff: Oktober 2017].

9. AbbVie Ltd. Fachinformation Humira® 40 mg/0,4 ml Injektionslösung in Fertigspritze, Humira® 40 mg/0,4 ml Injektionslösung im Fertigpen. [online]. Stand: April 2017. URL: www.fachinfo.de [Zugriff: Oktober 2017].

10. Pfizer Limited. Fachinformation Enbrel® 50 mg Injektionslösung im Fertigpen. [online]. Stand: März 2017. URL: www.fachinfo.de [Zugriff: Oktober 2017].

11. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses. [online]. Stand: November 2017. URL: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1478/VerfO_2017-08-17_iK-2017-11-28.pdf [Zugriff: 30. Januar 2018].

12. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Allgemeine Methoden Version 5.0 vom 10.07.2017 [online]. Stand: 10. Juli 2017. URL: https://www.iqwig.de/download/Allgemeine-Methoden_Version-5-0.pdf [Zugriff: 07 Dezember 2017].

13. Eli Lilly and Company. Protocol I1F-MC-RHAP(a) - 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. Stand: 12. November 2012. 2012.

14. Eli Lilly and Company. Statistical Analysis Plan: Version 3: I1F-MC-RHAP: 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. Stand: 24. Feburar 2015. 2015.

15. Eli Lilly and Company. RHAP Clinical Study Report 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. Stand: 13. August 2015. 2015.

16. Eli Lilly and Company. Post-hoc Analysen der RHAP Studie. 2018.

17. Köhm, M.,Behrens, F. Psoriasisarthritis. Zeitschrift für Rheumatologie 2017; 76(6): 495-503.

18. Gossec, L., Smolen, J. S., Ramiro, S., de Wit, M., Cutolo, M. et al. European League Against Rheumatism (EULAR) recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2015 update. Annals of the rheumatic diseases 2016; 75(3): 499-510.

19. Orbai, A. M., de Wit, M., Mease, P., Shea, J. A., Gossec, L. et al. International patient and physician consensus on a psoriatic arthritis core outcome set for clinical trials. Annals of the rheumatic diseases 2017; 76(4): 673-680.

20. Salaffi, F., Ciapetti, A., Carotti, M., Gasparini, S.,Gutierrez, M. Disease activity in psoriatic arthritis: comparison of the discriminative capacity and construct validity of six composite indices in a real world. BioMed research international 2014; 2014: 528105.

21. Coates, L. C., Kavanaugh, A., Mease, P. J., Soriano, E. R., Laura Acosta-Felquer, M. et al. Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis 2015 Treatment Recommendations for Psoriatic Arthritis. Arthritis & rheumatology (Hoboken, N.J.) 2016; 68(5): 1060-71.

22. European Medicines Agency. GUIDELINE ON CLINICAL INVESTIGATION OF MEDICINAL PRODUCTS FOR THE TREATMENT OF PSORIATIC ARTHRITIS. [online]. Stand: 14. Dezember 2006. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003413.pdf [Zugriff: 07. Dezember 2017].

23. Antoni, C., Krueger, G. G., de Vlam, K., Birbara, C., Beutler, A. et al. Infliximab improves signs and symptoms of psoriatic arthritis: results of the IMPACT 2 trial. Annals of the rheumatic diseases 2005; 64(8): 1150-7.

24. Antoni, C. E., Kavanaugh, A., Kirkham, B., Tutuncu, Z., Burmester, G. R. et al. Sustained benefits of infliximab therapy for dermatologic and articular manifestations of psoriatic arthritis: results from the infliximab multinational psoriatic arthritis controlled trial (IMPACT). Arthritis and rheumatism 2005; 52(4): 1227-36.

25. Fransen, J., Antoni, C., Mease, P. J., Uter, W., Kavanaugh, A. et al. Performance of response criteria for assessing peripheral arthritis in patients with psoriatic arthritis: analysis of data from randomised controlled trials of two tumour necrosis factor inhibitors. Annals of the rheumatic diseases 2006; 65(10): 1373-8.

26. Gladman, D. D., Mease, P. J., Healy, P., Helliwell, P. S., Fitzgerald, O. et al. Outcome measures in psoriatic arthritis. The Journal of rheumatology 2007; 34(5): 1159-66.

27. Wells, G., Becker, J. C., Teng, J., Dougados, M., Schiff, M. et al. Validation of the 28-joint Disease Activity Score (DAS28) and European League Against Rheumatism response criteria based on C-reactive protein against disease progression in patients with rheumatoid arthritis, and comparison with the DAS28 based on erythrocyte sedimentation rate. Annals of the rheumatic diseases 2009; 68(6): 954-60.

28. Vander Cruyssen, B., Van Looy, S., Wyns, B., Westhovens, R., Durez, P. et al. DAS28 best reflects the physician's clinical judgment of response to infliximab therapy in rheumatoid

arthritis patients: validation of the DAS28 score in patients under infliximab treatment. Arthritis research & therapy 2005; 7(5): R1063-71.

29. Helliwell, P. S., FitzGerald, O.,Fransen, J. Composite disease activity and responder indices for psoriatic arthritis: a report from the GRAPPA 2013 meeting on development of cutoffs for both disease activity states and response. The Journal of rheumatology 2014; 41(6): 1212-7.

30. Coates, L. C.,Helliwell, P. S. Validation of minimal disease activity criteria for psoriatic arthritis using interventional trial data. Arthritis Care Res (Hoboken) 2010; 62(7): 965-9.

31. Kavanaugh, A., van der Heijde, D., Beutler, A., Gladman, D., Mease, P. et al. Radiographic Progression of Patients With Psoriatic Arthritis Who Achieve Minimal Disease Activity in Response to Golimumab Therapy: Results Through 5 Years of a Randomized, Placebo-Controlled Study. Arthritis Care Res (Hoboken) 2016; 68(2): 267-74.

32. Mease, P. J., Heckaman, M., Kary, S.,Kupper, H. Application and modifications of minimal disease activity measures for patients with psoriatic arthritis treated with adalimumab: subanalyses of ADEPT. The Journal of rheumatology 2013; 40(5): 647-52.

33. Gladman, D. D., Helliwell, P., Mease, P. J., Nash, P., Ritchlin, C. et al. Assessment of patients with psoriatic arthritis: a review of currently available measures. Arthritis and rheumatism 2004; 50(1): 24-35.

34. Mease, P. J., Antoni, C. E., Gladman, D. D.,Taylor, W. J. Psoriatic arthritis assessment tools in clinical trials. Annals of the rheumatic diseases 2005; 64 Suppl 2: ii49-54.

35. Liu, J. T., Yeh, H. M., Liu, S. Y.,Chen, K. T. Psoriatic arthritis: Epidemiology, diagnosis, and treatment. World journal of orthopedics 2014; 5(4): 537-43.

36. Polachek, A., Li, S., Chandran, V.,Gladman, D. D. Clinical Enthesitis in a Prospective Longitudinal Psoriatic Arthritis Cohort: Incidence, Prevalence, Characteristics, and Outcome. Arthritis Care Res (Hoboken) 2017; 69(11): 1685-1691.

37. Healy, P. J.,Helliwell, P. S. Measuring clinical enthesitis in psoriatic arthritis: assessment of existing measures and development of an instrument specific to psoriatic arthritis. Arthritis and rheumatism 2008; 59(5): 686-91.

38. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV - Beratungsanforderung 2017-B-095 - lxekizumab zur Behandlung der Ankylosierenden Spondylitis (AS). Stand: 17. August 2017. 2017.

39. Helliwell, P. S., Firth, J., Ibrahim, G. H., Melsom, R. D., Shah, I. et al. Development of an assessment tool for dactylitis in patients with psoriatic arthritis. The Journal of rheumatology 2005; 32(9): 1745-50.

40. Dewing, K. A. Management of patients with psoriatic arthritis. The Nurse practitioner 2015; 40(4): 40-6.

41. Chandran, V., Bhella, S., Schentag, C.,Gladman, D. D. Functional assessment of chronic illness therapy-fatigue scale is valid in patients with psoriatic arthritis. Annals of the rheumatic diseases 2007; 66(7): 936-9.

42. Alten, R., Strand, V., Conaghan, G. P., Huneault, L., Sullivan, E. et al. Psoriatic Arthritis Limits Patients' Abilities to Undertake Activities Crucial for Normal Daily Life and Impacts Happiness, Results from a Multinational Real-World Sample. [online]. Stand: September 2016. URL: http://acrabstracts.org/abstract/psoriatic-arthritis-limits-patients-abilities-to-undertake-activities-crucial-for-normal-daily-life-and-impacts-happiness-results-from-a-multinational-real-world-sample/ [Zugriff: 23. Oktober 2017].

43. Fries, J. F., Spitz, P., Kraines, R. G.,Holman, H. R. Measurement of patient outcome in arthritis. Arthritis and rheumatism 1980; 23(2): 137-45.

44. Fries, J. F., Spitz, P. W.,Young, D. Y. The dimensions of health outcomes: the health assessment questionnaire, disability and pain scales. The Journal of rheumatology 1982; 9(5): 789-93.

45. Mease, P. J. Measures of psoriatic arthritis: Tender and Swollen Joint Assessment, Psoriasis Area and Severity Index (PASI), Nail Psoriasis Severity Index (NAPSI), Modified Nail Psoriasis Severity Index (mNAPSI), Mander/Newcastle Enthesitis Index (MEI), Leeds Enthesitis Index (LEI), Spondyloarthritis Research Consortium of Canada (SPARCC), Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesis Score (MASES), Leeds Dactylitis Index (LDI), Patient Global for Psoriatic Arthritis, Dermatology Life Quality Index (DLQI), Psoriatic Arthritis Quality of Life (PsAQOL), Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue (FACIT-F), Psoriatic Arthritis Response Criteria (PsARC), Psoriatic Arthritis Joint Activity Index (PsAJAI), Disease Activity in Psoriatic Arthritis (DAPSA), and Composite Psoriatic Disease Activity Index (CPDAI). Arthritis Care Res (Hoboken) 2011; 63 Suppl 11: S64-85.

46. Mease, P. J., Woolley, J. M., Bitman, B., Wang, B. C., Globe, D. R. et al. Minimally important difference of Health Assessment Questionnaire in psoriatic arthritis: relating thresholds of improvement in functional ability to patient-rated importance and satisfaction. The Journal of rheumatology 2011; 38(11): 2461-5.

47. Kvamme, M. K., Kristiansen, I. S., Lie, E.,Kvien, T. K. Identification of cutpoints for acceptable health status and important improvement in patient-reported outcomes, in rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis. The Journal of rheumatology 2010; 37(1): 26-31.

48. Radtke, M. A., Reich, K., Beikert, F.,Augustin, M. [Psoriasis arthritis. An interdisciplinary challenge]. Hautarzt 2011; 62(10): 779-90; quiz 791-2.

49. Garrett, S., Jenkinson, T., Kennedy, L. G., Whitelock, H., Gaisford, P. et al. A new approach to defining disease status in ankylosing spondylitis: the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index. The Journal of rheumatology 1994; 21(12): 2286-91.

50. Boehncke, W. H.,Menter, A. Burden of disease: psoriasis and psoriatic arthritis. American journal of clinical dermatology 2013; 14(5): 377-88.

51. European Medicines Agency. GUIDELINE ON CLINICAL INVESTIGATION OF MEDICINAL PRODUCTS INDICATED FOR THE TREATMENT OF PSORIASIS. [online]. Stand: 18. November 2004. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003329.pdf [Zugriff: 20. Dezember 2017].

52. Finlay, A. Y. Current severe psoriasis and the rule of tens. The British journal of dermatology 2005; 152(5): 861-7.

53. Nast, A., Boehncke, W. H., Mrowietz, U., Ockenfels, H. M., Philipp, S. et al. German S3-guidelines on the treatment of psoriasis vulgaris (short version). Archives of dermatological research 2012; 304(2): 87-113.

54. Augustin, M., Alvaro-Gracia, J. M., Bagot, M., Hillmann, O., van de Kerkhof, P. C. et al. A framework for improving the quality of care for people with psoriasis. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV 2012; 26 Suppl 4: 1-16.

55. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Ixekizumab.

[online]. Stand: 07. September 2017. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3036/2017-08-17_AM-RL-XII_Ixekizumab_D-275_BAnz.pdf [Zugriff: 01. Februar 2018].

56. Gladman, D. D., Antoni, C., Mease, P., Clegg, D. O.,Nash, P. Psoriatic arthritis: epidemiology, clinical features, course, and outcome. Annals of the rheumatic diseases 2005; 64 Suppl 2: ii14-7.

57. 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. Journal of the American Academy of Dermatology 2014; 70(5): 871-81.e1-30.

58. Wozel, G. Psoriasis treatment in difficult locations: scalp, nails, and intertriginous areas. Clinics in dermatology 2008; 26(5): 448-59.

59. Rich, P.,Scher, R. K. Nail Psoriasis Severity Index: a useful tool for evaluation of nail psoriasis. Journal of the American Academy of Dermatology 2003; 49(2): 206-12.

60. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Secukinumab – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - IQWiG-Berichte – Nr. 322. [online]. Stand: 28. August 2015. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-863/2015-09-01_Nutzenbewertung%20IQWiG_Secukinumab.pdf [Zugriff: 11. Dezember 2017].

61. Husted, J. A., Gladman, D. D., Farewell, V. T., Long, J. A.,Cook, R. J. Validating the SF-36 health survey questionnaire in patients with psoriatic arthritis. The Journal of rheumatology 1997; 24(3): 511-7.

62. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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 – Ixekizumab. [online]. Stand: 17. August 2017. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4526/2017-08-17_AM-RL-XII_Ixekizumab_D-275_TrG.pdf [Zugriff: 31. Januar 2018].

63. 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. The British journal of dermatology 2008; 159(5): 997-1035.

64. Finlay, A. Y.,Khan, G. K. Dermatology Life Quality Index (DLQI)--a simple practical measure for routine clinical use. Clinical and experimental dermatology 1994; 19(3): 210-6.

65. Cardiff University. Dermatologischer Lebensqualitäts Fragebogen. [online]. Stand: März 2013. URL: http://www.cardiff.ac.uk/dermatology/files/2014/04/DLQI-German-formatted.pdf [Zugriff: 11. Dezember 2017].

66. 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.

67. von Kiedrowski, R., Dirschka, T., Kirchesch, H., Krähn-Senftleben, G., Petering, H. et al. Psoriasis vulgaris – ein praxisnaher Behandlungspfad. Der Deutsche Dermatologe 2011.

68. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Ixekizumab (Plaque Psoriasis)– Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - IQWiG-Berichte – Nr. 514. [online]. Stand: 30. Mai 2017. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1819/2017-03-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Ixekizumab-D-275.pdf [Zugriff: 19. Dezember 2017].

69. Mease, P. J., van der Heijde, D., Ritchlin, C. T., Okada, M., Cuchacovich, R. S. et al. Ixekizumab, an interleukin-17A specific monoclonal antibody, for the treatment of biologic-naive patients with active psoriatic arthritis: results from the 24-week randomised, double-blind, placebo-controlled and active (adalimumab)-controlled period of the phase III trial SPIRIT-P1. Annals of the rheumatic diseases 2017; 76(1): 79-87.

70. 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]. Stand: 31. Dezember 2010. URL: http://www.bgbl.de/xaver/bgbl/start.xav?startbk=Bundesanzeiger_BGBl&jumpTo=bgbl110s2324.pdf [Zugriff: 31. Januar 2018].

71. European Medicines Agency. GENDER CONSIDERATIONS IN THE CONDUCT OF CLINICAL TRIALS (EMEA/CHMP/3916/2005). [online]. Stand: 5. Januar 2005. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2010/01/WC500059887.pdf [Zugriff: 11. Dezember 2017].

72. European Medicines Agency. NOTE FOR GUIDANCE ON STUDIES IN SUPPORT OF SPECIAL POPULATIONS: GERIATRICS (CPMP/ICH/379/95). [online]. Stand: März 1994. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002875.pdf [Zugriff: 11. Dezember 2017].

73. European Medicines Agency. Note for Guidance on Ethnic Factors in the Acceptability of Foreign Clinical Data (CPMP/ICH/289/95). [online]. Stand: September 1998. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002842.pdf [Zugriff: 11. Dezember 2017].

74. Clinicaltrials.gov. A Study of Ixekizumab in Participants With Active Psoriatic Arthritis (SPIRIT-P1). Study Details [online]. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01695239 [Zugriff: 09. Januar 2018].

75. Clinicaltrials.gov. A Study of Ixekizumab in Participants With Active Psoriatic Arthritis (SPIRIT-P1). Study Results [online]. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01695239 [Zugriff: 09. Januar 2018].

76. ICTRP WHO. A Study of Ixekizumab in Participants With Active Psoriatic Arthritis [online]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-002326-49-GB [Zugriff: 09. Januar 2018].

77. ICTRP WHO. A Study of Ixekizumab in Participants With Active Psoriatic Arthritis SPIRIT-P1 [online]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01695239 [Zugriff: 09. Januar 2018].

78. EU Clinical Trials Register. 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 ... [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2011-002326-49 [Zugriff: 09. Januar 2018].

79. medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH. Fachinformation Leflunomid medac 10 mg Filmtabletten. [online]. Stand: Juni 2017. URL: www.fachinfo.de [Zugriff: Oktober 2017].

80. medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH. Fachinformation Methotrexat medac 25 mg/ml Injektionslösung. [online]. Stand: April 2015. URL: www.fachinfo.de [Zugriff: Oktober 2017].

81. PFIZER PHARMA GmbH. Fachinformation Methotrexat „Lederle“ Tabletten. [online]. Stand: Januar 2014. URL: www.fachinfo.de [Zugriff: Oktober 2017].

82. medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH. Fachinformation Sulfasalazin medac 500 mg magensaftresistente Filmtabletten. [online]. Stand: September 2014. URL: www.fachinfo.de [Zugriff: Oktober 2017].

83. Eli Lilly and Company EMEA/H/C/003943/II/0009 Response to CHMP Day 90 List of Questions: Clinical Pharmacology, Clinical Efficacy, Clinical Safety.2017.

84. Deutsches Rheuma-Forschungszentrum Berlin Auswertungen der Kerndokumentation für den Arbeitskreis korporativer Mitglieder der DGRh sowie firmenspezifische Analysen. 2017.

85. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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 – Fingolimod (neues Anwendungsgebiet) [online]. Stand: 19. Mai 2016. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3789/2016-05-19_AM-RL-XII_Fingolimod_nAWG_D-198_TrG.pdf [Zugriff: 10. Januar 2018].

86. European Medicines Agency. Assessment report Taltz [online]. Stand: 14. Dezember 2017. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/003943/WC500243148.pdf [Zugriff: 6. Februar 2018].

87. Nash, P., Kirkham, B., Okada, M., Rahman, P., Combe, B. et al. Ixekizumab for the treatment of patients with active psoriatic arthritis and an inadequate response to tumour necrosis factor inhibitors: results from the 24-week randomised, double-blind, placebo-controlled period of the SPIRIT-P2 phase 3 trial. Lancet (London, England) 2017; 389(10086): 2317-2327.

88. Peluso, R., Iervolino, S., Vitiello, M., Bruner, V., Lupoli, G. et al. Extra-articular manifestations in psoriatic arthritis patients. Clinical rheumatology 2015; 34(4): 745-53.

89. Mease, P. J., Mittal, M., Joshi, A., Chen, N., Anderson, J. et al. SAT0578 Value of Treating Both Skin and Joint Manifestations of Psoriatic Arthritis: Post-HOC Analysis of the Adept Clinical Trial. Annals of the rheumatic diseases 2015; 74: 870.

90. Rudwaleit, M., Van den Bosch, F., Kron, M., Kary, S.,Kupper, H. Effectiveness and safety of adalimumab in patients with ankylosing spondylitis or psoriatic arthritis and history of anti-tumor necrosis factor therapy. Arthritis research & therapy 2010; 12(3): R117.

91. Gottenberg, J. E., Brocq, O., Perdriger, A., Lassoued, S., Berthelot, J. M. et al. Non-TNF-Targeted Biologic vs a Second Anti-TNF Drug to Treat Rheumatoid Arthritis in Patients With Insufficient Response to a First Anti-TNF Drug: A Randomized Clinical Trial. Jama 2016; 316(11): 1172-1180.

92. Singh, J. A., Wells, G. A., Christensen, R., Tanjong Ghogomu, E., Maxwell, L. et al. Adverse effects of biologics: a network meta-analysis and Cochrane overview. The Cochrane database of systematic reviews 2011(2): Cd008794.

93. Ruderman, E. M. Overview of safety of non-biologic and biologic DMARDs. Rheumatology (Oxford, England) 2012; 51 Suppl 6: vi37-43.

94. Deepak, P., Stobaugh, D. J.,Ehrenpreis, E. D. Infectious complications of TNF-alpha inhibitor monotherapy versus combination therapy with immunomodulators in inflammatory bowel disease: analysis of the Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System. Journal of gastrointestinal and liver diseases : JGLD 2013; 22(3): 269-76.

95. Eli Lilly and Company Clinical Overview - Taltz Ixekizumab Psoriatic Arthritis.2017.

96. World Health Organization. SIXTY-SEVENTH WORLD HEALTH ASSEMBLY - Psoriasis. [online]. Stand: 24. Mai 2014. URL: http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA67/A67_R9-en.pdf.

97. American College of Rheumatology. Psoriatic Arthritis. Fast facts [online]. Stand: März 2017. URL: https://www.rheumatology.org/I-Am-A/Patient-Caregiver/Diseases-Conditions/Psoriatic-Arthritis [Zugriff: 10. Januar 2018].

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Literaturrecherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten):

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	08.12.2010	
Zeitsegment	1980 to 2010 week 50	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle[18]] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	Meglitinide/	848
2	Nateglinide/	1686
3	Repaglinide/	2118
4	(glinid* or meglitinid* or nateglinid* or repaglinid*).ab,ti.	1069
5	(starlix or novonorm or novo norm or prandin).ab,ti.	32
6	(105816-04-4 or 135062-02-1).rn.	2854
7	or/1-6	3467
8	Diabetes mellitus/	224164
9	Non Insulin dependent Diabetes mellitus/	91081
10	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	379777
11	or/8-10	454517
12	(random* or double-blind*).tw.	650136
13	placebo*.mp.	243550
14	or/12-13	773621
15	and/7,11,14	719

[18] Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Datenbankname	MEDLINE
Suchoberfläche	Pubmed (http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/)
Datum der Suche	27.11.2017
Zeitsegment	keine Einschränkung
Suchfilter	Cochrane Highly Sensitive Search Strategy for identifying randomized trials in MEDLINE: sensitivity- and precision-maximizing version (2008 revision); PubMed format (box 6.4.b) (Cochrane Handbook)

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	"ixekizumab" [Supplementary Concept]	75
2	Ixekizumab	192
3	Taltz	193
4	Ly2439821	193
5	#1 or #2 or #3 or #4	194
6	"Arthritis, Psoriatic"[Mesh]	4910
7	psoria*	46599
8	arthri* OR arthrop*	315975
9	#7 and #8	11582
10	#6 or #9	11582
11	#5 and #10	41
12	randomized controlled trial [pt]	446918
13	controlled clinical trial [pt]	534016
14	randomized [tiab]	426342
15	placebo [tiab]	189344
16	clinical trials as topic [mesh: noexp]	181450
17	randomly [tiab]	281096
18	trial [ti]	174038
19	#12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18	1125232
20	animals [mh] NOT humans [mh]	4392580
21	#19 NOT #20	1036530
22	#21 AND #11	15

Datenbankname	EMBASE
Suchoberfläche	Ovid SP
Datum der Suche	27.11.2017
Zeitsegment	1974 to 2017 November 22
Suchfilter	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.

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp ixekizumab/	742
2	Ixekizumab	764
3	Taltz	35
4	Ly2439821	18
5	or/1-4	770
6	exp psoriatic arthritis/	17246
7	psoria*	80502
8	arthr*	568559
9	7 and 8	27053
10	6 or 9	27053
11	5 and 10	311
12	random:.tw. OR placebo:.mp.OR double-blind:.tw.	1509761
13	11 and 12	150

Datenbankname	The Cochrane Library
Suchoberfläche	The Cochrane Library
Datum der Suche	27.11.2017
Zeitsegment	n.a.
Suchfilter	kein Suchfilter verwendet. - Es wurden alle Treffer der Kategorie „Trials“ importiert

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Ixekizumab	122
2	Taltz	3
3	Ly2439821	9
4	#1 OR #2 OR #3	126
5	MeSH descriptor: [Arthritis, Psoriatic] explode all trees	250
6	psoria*	5388
7	arthr*	31624
8	#6 AND #7	1244
9	#5 OR #8	1244
10	#4 AND #9	36
11	Kategorie „trials“	31

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), die Internetadresse, unter der das Studienregister erreichbar ist (z. B. http://www.clinicaltrials.gov), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

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

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

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	https://clinicaltrials.gov/ct2/search/advanced?cond=&term=&state1=&cntry1=
Datum der Suche	28.11.2017
Suchstrategie	Advanced search; Feld: "Intervention / Treatment" Study Type: "All Studies" Study Results: "All Studies" Suchstring: Ixekizumab OR Taltz OR Ly2439821
Treffer	**29**

Studienregister	ICTRP Search Portal der WHO
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/Default.aspx
Datum der Suche	28.11.2017
Suchstrategie	Basic search Suchstring: Ixekizumab OR Taltz OR Ly2439821
Treffer	**139 Einträge zu 40 Sudien**

Studienregister	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	28.11.2017
Suchstrategie	Ixekizumab OR Taltz OR Ly2439821
Treffer	**19**

Studienregister	PharmNet.Bund
Internetadresse	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm
Datum der Suche	28.11.2017
Suchstrategie	Alle Begriffe jeweils in den Feldern "Title", "Active substance" und "Product name/code" Suchstring: Ixekizumab ODER Taltz ODER Ly2439821
Treffer	**im Feld "Title": 13** im Feld "Active subtance": 12 im Feld "Product name/code": 13 Alle Treffer im Feld “Title” beinhalten die Treffer der Felder „Active substance“ und „Product name/code“

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

Nr	Referenz	Ausschlussgrund
01	clinicaltrials.gov. Ixekizumab in the Treatment of Bullous Pemphigoid. NCT03099538 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03099538. Aufgerufen am: 28.11.2017.	A6, Studientypen nicht erfüllt
02	clinicaltrials.gov. A Study of the Early Activity of Ixekizumab (LY2439821) in Moderate-to-Severe Psoriasis. NCT02387801 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02387801. Aufgerufen am: 28.11.2017.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
03	clinicaltrials.gov. A Study of Ixekizumab in Chinese Participants With Psoriasis Vulgaris. NCT03073213 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03073213. Aufgerufen am: 28.11.2017.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
04	clinicaltrials.gov. An Open-Label, Proof-of-Concept Study of Ixekizumab in the Treatment of Pyoderma Gangrenosum. NCT03137160 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03137160. Aufgerufen am: 28.11.2017.	A6, Studientypen nicht erfüllt
05	clinicaltrials.gov. A Study of Ixekizumab (LY2439821) in TNF Inhibitor Experienced Participants With Radiographic Axial Spondyloarthritis. NCT02696798 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02696798. Aufgerufen am: 28.11.2017.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
06	clinicaltrials.gov. A Study of Ixekizumab (LY2439821) in Participants With Nonradiographic Axial Spondyloarthritis. NCT02757352 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02757352. Aufgerufen am: 28.11.2017.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
07	clinicaltrials.gov. A Long Term Extension Study of Ixekizumab (LY2439821) in Participants With Axial Spondyloarthritis. NCT03129100 [Internet]. Adresse:	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt

Nr	Referenz	Ausschlussgrund
	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03129100. Aufgerufen am: 28.11.2017.	
08	clinicaltrials.gov. A Long-Term Efficacy and Safety Study of Ixekizumab (LY2439821) in Participants With Active Psoriatic Arthritis. NCT02584855 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02584855. Aufgerufen am: 28.11.2017.	A4, Vergleichstherapie nicht erfüllt
09	clinicaltrials.gov. A Study of Ixekizumab (LY2439821) in Participants With Moderate-to-Severe Genital Psoriasis. NCT02718898 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02718898. Aufgerufen am: 28.11.2017.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
10	clinicaltrials.gov. Study of Ixekizumab (LY2439821) in Children 6 to Less Than 18 Years With Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis. NCT03073200 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03073200. Aufgerufen am: 28.11.2017.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
11	clinicaltrials.gov. A Study of Ixekizumab (LY2439821) in Participants With Active Psoriatic Arthritis. NCT02349295 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02349295. Aufgerufen am: 28.11.2017.	A4, Vergleichstherapie nicht erfüllt
12	clinicaltrials.gov. Evaluation of Ixekizumab Using Auto-Injector or Prefilled Syringe in Participants With Moderate to Severe Plaque Psoriasis. NCT01777191 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01777191. Aufgerufen am: 28.11.2017.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
13	clinicaltrials.gov. A Study of Ixekizumab (LY2439821) in Participants With Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis. NCT02561806 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02561806. Aufgerufen am: 28.11.2017.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
14	clinicaltrials.gov. A Study Comparing Different Dosing Regimens of Ixekizumab (LY2439821) in Participants With Moderate to Severe Plaque Psoriasis. NCT02513550 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02513550. Aufgerufen am: 28.11.2017.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
15	clinicaltrials.gov. A Study of Ixekizumab (LY2439821) Versus Adalimumab in Participants With Psoriatic Arthritis. NCT03151551 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03151551. Aufgerufen am: 28.11.2017.	A8, Publikationstyp trifft nicht zu

Nr	Referenz	Ausschlussgrund
16	clinicaltrials.gov. A Study of Ixekizumab (LY2439821) in bDMARD-Naive Participants With Radiographic Axial Spondyloarthritis. NCT02696785 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02696785. Aufgerufen am: 28.11.2017.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
17	clinicaltrials.gov. A Study of Ixekizumab (LY2439821) in Participants With Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis Naive to Systemic Treatment. NCT02634801 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02634801. Aufgerufen am: 28.11.2017.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
18	clinicaltrials.gov. Study of Ixekizumab in Participants With Active Ankylosing Spondylitis (AS). NCT01870284 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01870284. Aufgerufen am: 28.11.2017.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
19	clinicaltrials.gov. A Study of the Immune Response to Vaccines and Ixekizumab (LY2439821) in Healthy Participants. NCT02543918 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02543918. Aufgerufen am: 28.11.2017.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
20	clinicaltrials.gov. A Study of Ixekizumab in Participants With Plaque Psoriasis. NCT02993471 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02993471. Aufgerufen am: 28.11.2017.	A6, Studientypen nicht erfüllt
21	clinicaltrials.gov. A Study in Japanese Participants With Moderate-to-Severe Psoriasis. NCT01624233 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01624233. Aufgerufen am: 28.11.2017.	A6, Studientypen nicht erfüllt
22	clinicaltrials.gov. A Study in Participants With Moderate to Severe Psoriasis. NCT01107457 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01107457. Aufgerufen am: 28.11.2017.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
23	clinicaltrials.gov. A Phase 3 Study in Participants With Moderate to Severe Psoriasis. NCT01474512 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01474512. Aufgerufen am: 28.11.2017.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
24	clinicaltrials.gov. A Study in Patients With Rheumatoid Arthritis. NCT00966875 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00966875. Aufgerufen am: 28.11.2017.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
25	clinicaltrials.gov. A Study of LY2439821 in Rheumatoid Arthritis. NCT01236118 [Internet]. Adresse:	A6, Studientypen nicht erfüllt

Nr	Referenz	Ausschlussgrund
	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01236118. Aufgerufen am: 28.11.2017.	
26	clinicaltrials.gov. A Study in Participants With Moderate to Severe Psoriasis (UNCOVER-3). NCT01646177 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01646177. Aufgerufen am: 28.11.2017.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
27	clinicaltrials.gov. A Phase 3 Study in Participants With Moderate to Severe Psoriasis (UNCOVER-2). NCT01597245 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01597245. Aufgerufen am: 28.11.2017.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
28	clinicaltrials.gov. A Study in Rheumatoid Arthritis. NCT01253265 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01253265. Aufgerufen am: 28.11.2017.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
29	ICTRP WHO. Comparison of Ixekizumab with Adalimumab in Patients with Psoriatic Arthritis. CTRI/2017/09/009850 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2017/09/009850. Aufgerufen am: 28.11.2017.	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
30	ICTRP WHO. An Open-Label, Proof-of-Concept Study of Ixekizumab in the Treatment of Pyoderma Gangrenosum. NCT03137160 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03137160. Aufgerufen am: 28.11.2017.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
31	ICTRP WHO. A Study of Ixekizumab Versus Adalimumab in Participants With Psoriatic Arthritis. EUCTR2016-004585-25-HU [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-004585-25-HU. Aufgerufen am: 28.11.2017.	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
32	ICTRP WHO. Ixekizumab in the Treatment of Bullous Pemphigoid. NCT03099538 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03099538. Aufgerufen am: 28.11.2017.	A6, Studientypen nicht erfüllt
33	ICTRP WHO. A Study of Ixekizumab in Chinese Participants With Psoriasis Vulgaris. NCT03073213 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03073213. Aufgerufen am: 28.11.2017.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
34	ICTRP WHO. Study of Ixekizumab (LY2439821) in Children 6 to Less Than 18 Years With Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis. NCT03073200 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03073200. Aufgerufen am: 28.11.2017.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt

Nr	Referenz	Ausschlussgrund
35	ICTRP WHO. A Study of Ixekizumab in Participants With Plaque Psoriasis. NCT02993471 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02993471. Aufgerufen am: 28.11.2017.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
36	ICTRP WHO. Phase 3, multicenter, long-term extension study of 104 weeks in patients with axial spondyloarthritis. EUCTR2016-002634-69-ES [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-002634-69-ES. Aufgerufen am: 28.11.2017.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
37	ICTRP WHO. 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.. JPRN-JapicCTI-121952 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-121952. Aufgerufen am: 28.11.2017.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
38	ICTRP WHO. 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. JPRN-JapicCTI-163261 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-163261. Aufgerufen am: 28.11.2017.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
39	ICTRP WHO. A Study of Ixekizumab (LY2439821) in Participants With Moderate-to-Severe Genital Psoriasis (IXORA-Q). EUCTR2015-002628-14-NL [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-002628-14-NL. Aufgerufen am: 28.11.2017.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
40	ICTRP WHO. 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. EUCTR2015-003938-27-DE [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-003938-27-DE. Aufgerufen am: 28.11.2017.	A4, Vergleichstherapie nicht erfüllt
41	ICTRP WHO. 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. EUCTR2015-003932-11-DE [Internet]. Adresse:	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt

Nr	Referenz	Ausschlussgrund
	http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-003932-11-DE. Aufgerufen am: 28.11.2017.	
42	ICTRP WHO. A Study of Ixekizumab in Patients with Axial Spondyloarthritis who have Previously Taken Tumor Necrosis Factor Inhibitors for Their Condition.. EUCTR2015-003937-84-GB [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-003937-84-GB. Aufgerufen am: 28.11.2017.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
43	ICTRP WHO. A Study of Ixekizumab in Participants With Active Psoriatic Arthritis. EUCTR2015-002433-22-SK [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-002433-22-SK. Aufgerufen am: 28.11.2017.	A4, Vergleichstherapie nicht erfüllt
44	ICTRP WHO. A Study of the Immune Response to Vaccines and Ixekizumab (LY2439821) in Healthy Participants. NCT02543918 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02543918. Aufgerufen am: 28.11.2017.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
45	ICTRP WHO. 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. EUCTR2015-002649-69-DE [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-002649-69-DE. Aufgerufen am: 28.11.2017.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
46	ICTRP WHO. A Phase 3b Trial of ixekizumab compared to ustekinumab (Stelara) in Moderate to Severe Psoriasis. EUCTR2015-000892-28-DE [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-000892-28-DE. Aufgerufen am: 28.11.2017.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
47	ICTRP WHO. A clinical trial in patients with moderate to severe plaque psoriasis comparing the efficacy and safety of taking a drug called Ixekizumab either every 4 weeks or every 2 weeks.. EUCTR2015-000190-12-DE [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-000190-12-DE. Aufgerufen am: 28.11.2017.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
48	ICTRP WHO. A Study of the Early Activity of Ixekizumab (LY2439821) in Moderate-to-Severe Psoriasis. NCT02387801 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02387801. Aufgerufen am: 28.11.2017.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt

Nr	Referenz	Ausschlussgrund
49	ICTRP WHO. A Study of Ixekizumab (LY2439821) in Participants With Active Psoriatic Arthritis. NCT02349295 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02349295. Aufgerufen am: 28.11.2017.	A4, Vergleichstherapie nicht erfüllt
50	ICTRP WHO. 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. JPRN-JapicCTI-101317 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-101317. Aufgerufen am: 28.11.2017.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
51	ICTRP WHO. Study of Ixekizumab in Participants With Active Ankylosing Spondylitis (AS). EUCTR2011-002325-22-GB [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-002325-22-GB. Aufgerufen am: 28.11.2017.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
52	ICTRP WHO. Study of Ixekizumab in Participants With Active Ankylosing Spondylitis (AS). NCT01870284 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01870284. Aufgerufen am: 28.11.2017.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
53	ICTRP WHO. Evaluation of Ixekizumab Using Auto-Injector or Prefilled Syringe in Participants With Moderate to Severe Plaque Psoriasis. NCT01777191 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01777191. Aufgerufen am: 28.11.2017.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
54	ICTRP WHO. A Phase 3 Study in Moderate to Severe Psoriasis Patients. EUCTR2011-004368-31-HU [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-004368-31-HU. Aufgerufen am: 28.11.2017.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
55	ICTRP WHO. A Study in Participants With Moderate to Severe Psoriasis (UNCOVER-3). NCT01646177 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01646177. Aufgerufen am: 28.11.2017.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
56	ICTRP WHO. A Study in Japanese Participants With Moderate-to-Severe Psoriasis. NCT01624233 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01624233. Aufgerufen am: 28.11.2017.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
57	ICTRP WHO. A Phase 3 Study in Participants With Moderate to Severe Psoriasis (UNCOVER-2). NCT01597245 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01597245. Aufgerufen am: 28.11.2017.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt

Nr	Referenz	Ausschlussgrund
58	ICTRP WHO. A Phase 3 Study in Moderate to Severe Psoriasis Patients. EUCTR2011-004350-26-DE [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-004350-26-DE. Aufgerufen am: 28.11.2017.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
59	ICTRP WHO. Multiple-Dose, Dose Escalation Study to Evaluate Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of LY2439821 in Japanese Patients with Rheumatoid Arthritis on Concomitant Methotrexate Treatment. JPRN-JapicCTI-101142 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-101142. Aufgerufen am: 28.11.2017.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
60	ICTRP WHO. A Phase 3 Study in Moderate to Severe Psoriasis Patients. EUCTR2011-002970-22-DE [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-002970-22-DE. Aufgerufen am: 28.11.2017.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
61	ICTRP WHO. A Phase 3 Study in Participants With Moderate to Severe Psoriasis. NCT01474512 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01474512. Aufgerufen am: 28.11.2017.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
62	ICTRP WHO. A Study in Rheumatoid Arthritis. NCT01253265 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01253265. Aufgerufen am: 28.11.2017.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
63	ICTRP WHO. A Study of LY2439821 in Rheumatoid Arthritis. NCT01236118 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01236118. Aufgerufen am: 28.11.2017.	A6, Studientypen nicht erfüllt
64	ICTRP WHO. A Phase 2 Study in Patients With Moderate-to-Severe Psoriasis. EUCTR2010-018948-14-DK [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-018948-14-DK. Aufgerufen am: 28.11.2017.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
65	ICTRP WHO. A Study in Participants With Moderate to Severe Psoriasis. NCT01107457 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01107457. Aufgerufen am: 28.11.2017.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
66	ICTRP WHO. A Study in Patients with Rheumatoid Arthritis. EUCTR2009-009696-34-DE [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-009696-34-DE. Aufgerufen am: 28.11.2017.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
67	EU Clinical Trials Register. Multicenter, Double-Blind, Randomized, Active- and Placebo Controlled Study to Evaluate Safety, Tolerability, and Efficacy of Ixekizumab in Patients from 6	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt

Nr	Referenz	Ausschlussgrund
	to Less than 18 Years of Age with Moderat.... 2016-003331-38 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003331-38. Aufgerufen am: 28.11.2017.	
68	EU Clinical Trials Register. Protocol I1F-MC-RHBY A Multicenter, Long-Term Extension Study of 104 Weeks, Including a Double-Blind, Placebo-Controlled 40-Week Randomized Withdrawal-Retreatment Period, to Evaluate the Maintenanc.... 2016-002634-69 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002634-69. Aufgerufen am: 28.11.2017.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
69	EU Clinical Trials Register. 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 Psorias.... 2011-004368-31 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004368-31. Aufgerufen am: 28.11.2017.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
70	EU Clinical Trials Register. Protocol I1F-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 Extensio.... 2011-002970-22 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002970-22. Aufgerufen am: 28.11.2017.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
71	EU Clinical Trials Register. 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. 2011-004350-26 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004350-26. Aufgerufen am: 28.11.2017.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
72	EU Clinical Trials Register. 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 Radiogr.... 2015-003937-84 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003937-84. Aufgerufen am: 28.11.2017.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
73	EU Clinical Trials Register. A 52-Week Multicenter, Randomized, Open-Label, Parallel-Group Study Evaluating the Efficacy and Safety of Ixekizumab versus Adalimumab in Patients with	A8, Publikationstyp trifft nicht zu

Nr	Referenz	Ausschlussgrund
	Psoriatic Arthritis Who Are Biologic Disease-.... 2016-004585-25 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004585-25. Aufgerufen am: 28.11.2017.	
74	EU Clinical Trials Register. A Multicenter, Randomized, Double-Blind Study Comparing the Efficacy and Safety of Ixekizumab Versus Placebo in Patients with Moderate-to-Severe Genital Psoriasis. 2015-002628-14 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002628-14. Aufgerufen am: 28.11.2017.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
75	EU Clinical Trials Register. A Dose-Ranging And Efficacy Study of LY2439821 (an Anti-IL-17 Antibody) in Patients With Moderate-To-Severe Psoriasis. 2010-018948-14 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-018948-14. Aufgerufen am: 28.11.2017.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
76	EU Clinical Trials Register. 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 Ankylo.... 2011-002325-22 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002325-22. Aufgerufen am: 28.11.2017.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
77	EU Clinical Trials Register. Protocol I1F-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 Diseas.... 2011-002328-42 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002328-42. Aufgerufen am: 28.11.2017.	A4, Vergleichstherapie nicht erfüllt
78	EU Clinical Trials Register. 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 Spondyloa.... 2015-003938-27 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003938-27. Aufgerufen am: 28.11.2017.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
79	EU Clinical Trials Register. 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 Ixeki.... 2015-002433-22 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-	A4, Vergleichstherapie nicht erfüllt

Nr	Referenz	Ausschlussgrund
	search/search?query=eudract_number:2015-002433-22. Aufgerufen am: 28.11.2017.	
80	EU Clinical Trials Register. 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 Psor.... 2015-000892-28 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000892-28. Aufgerufen am: 28.11.2017.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
81	EU Clinical Trials Register. 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 .... 2015-003932-11 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003932-11. Aufgerufen am: 28.11.2017.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
82	EU Clinical Trials Register. A Multicenter, Randomized, Double-Blind Study Comparing the Efficacy and Safety of Ixekizumab Dosing Regimens in Patients with Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis. 2015-000190-12 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000190-12. Aufgerufen am: 28.11.2017.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
83	EU Clinical Trials Register. 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 Plaqu.... 2015-002649-69 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002649-69. Aufgerufen am: 28.11.2017.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
84	EU Clinical Trials Register. 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. 2009-009696-34 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-009696-34. Aufgerufen am: 28.11.2017.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
85	PharmNet.Bund. 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 . 2009-009696-34 [Internet]. Adresse: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html (kein Direktlink möglich). Aufgerufen am: 28.11.2017.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt

Nr	Referenz	Ausschlussgrund
86	PharmNet.Bund. 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 . 2011-002325-22 [Internet]. Adresse: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html (kein Direktlink möglich). Aufgerufen am: 28.11.2017.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
87	PharmNet.Bund. Protocol I1F-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 . 2011-002328-42 [Internet]. Adresse: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html (kein Direktlink möglich). Aufgerufen am: 28.11.2017.	A4, Vergleichstherapie nicht erfüllt
88	PharmNet.Bund. Protocol I1F-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 . 2011-002970-22 [Internet]. Adresse: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html (kein Direktlink möglich). Aufgerufen am: 28.11.2017.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
89	PharmNet.Bund. 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 . 2011-004350-26 [Internet]. Adresse: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html (kein Direktlink möglich). Aufgerufen am: 28.11.2017.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
90	PharmNet.Bund. 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 . 2011-004368-31 [Internet]. Adresse: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html (kein Direktlink möglich). Aufgerufen am: 28.11.2017.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
91	PharmNet.Bund. A Multicenter, Randomized, Double-Blind Study Comparing the Efficacy and Safety of Ixekizumab Dosing Regimens in Patients with Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis. 2015-000190-12 [Internet]. Adresse: https://www.pharmnet-	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt

Nr	Referenz	Ausschlussgrund
	bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html (kein Direktlink möglich). Aufgerufen am: 28.11.2017.	
92	PharmNet.Bund. Protocol I1F-MC-RHBSA 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 . 2015-000892-28 [Internet]. Adresse: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html (kein Direktlink möglich). Aufgerufen am: 28.11.2017.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
93	PharmNet.Bund. 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. 2015-002649-69 [Internet]. Adresse: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html (kein Direktlink möglich). Aufgerufen am: 28.11.2017.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
94	PharmNet.Bund. 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 . 2015-003932-11 [Internet]. Adresse: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html (kein Direktlink möglich). Aufgerufen am: 28.11.2017.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
95	PharmNet.Bund. 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 . 2015-003937-84 [Internet]. Adresse: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html (kein Direktlink möglich). Aufgerufen am: 28.11.2017.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
96	PharmNet.Bund. 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 . 2015-003938-27 [Internet]. Adresse: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html (kein Direktlink möglich). Aufgerufen am: 28.11.2017.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
97	PharmNet.Bund. Protocol I1F-MC-RHBYA Multicenter, Long-Term Extension Study of 104 Weeks, Including a Double-Blind, Placebo-Controlled 40-Week Randomized Withdrawal-Retreatment Period, to Evaluate the Maintenance of Treatment	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt

Nr	Referenz	Ausschlussgrund
	Effect of Ixekizumab (LY2439821) in Patients with Axial Spondyloarthritis . 2016-002634-69 [Internet]. Adresse: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html (kein Direktlink möglich). Aufgerufen am: 28.11.2017.	

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 4-104 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 4-104 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-104 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie RHAP

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Prüfung der Überlegenheit von Ixekizumab 80 mg Q2W oder 80 mg Q4W gegenüber Placebo hinsichtlich des ACR20-Ansprechens in Woche 24 bei bDMARD-naiven Patienten mit aktiver PsA.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Multizentrische, randomisierte, doppelblinde, aktiv und Placebokontrollierte, parallele Studie. Randomisierte Zuteilung in die Behandlungsarme im Verhältnis 1:1:1:1 (Ixekizumab 80 mg Q2W, Ixekizumab 80 mg Q4W, Adalimumab 40 mg Q2W oder Placebo). Aufteilung der Studie in 5 Perioden: • Periode 1: Screening-Phase 4-30 Tage vor Periode 2. • Periode 2: Doppelblinde Behandlungsphase von Woche 0 bis Woche 24. • Periode 3: Extension bis Woche 52. • Periode 4: Langzeit-Extension bis Woche 156. • Periode 5: Post-Treatment Follow-Up.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Ein Protokoll Amendment und ein Protokoll Addendum mit zugehörigen Revisionen. Der erste Patient wurde nach Implementierung des Amendments und des Addendums in die Studie aufgenommen. Die Hauptänderungen nach Amendment-A vom 12. November 2012 waren wie folgt: • Einführung einer Modifikation bzw. zusätzlichen Gabe von Begleittherapien für alle Patienten mit unzureichendem Ansprechen in Woche 16. • Patienten im Placebo-Arm mit unzureichendem Ansprechen in Woche 16 waren außerdem zu Ixekizumab 80 mg Q2W oder Q4W erneut zu randomisieren.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Verkürzung der Gesamtstudiendauer von fünf auf drei Jahre. • Modifikationen der Ausschlusskriterien bzgl. des Hepatitis-Status.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	**Haupt-Einschlusskriterien** • Männer oder Frauen ≥ 18 Jahre. • Gesicherte Diagnose einer PsA seit mindestens sechs Monaten, Erfüllung der CASPAR-Kriterien zum Studieneintritt. • Vorliegen einer aktiven PsA, definiert als Vorhandensein von mindestens 3/68 druckschmerzhaften und mindestens 3/66 geschwollenen Gelenken zum Screening und zu Baseline. • Mindestens eine krankheitsbedingte eindeutige Erosion der Hand- oder Fußgelenke gemäß Röntgenaufnahme ODER C-reaktives Protein (CRP) > 6 mg/L zum Screening. • Aktive psoriatische Hautläsion (Plaque) oder Plaque-Psoriasis in der Anamnese. **Haupt-Ausschlusskriterien** Patienten wurden von der Studie ausgeschlossen, wenn sie jegliche der nachfolgenden Therapien aktuell oder in der Vergangenheit angewendet hatten, welche die Studienergebnisse verzerren könnten oder ein Sicherheitsrisiko darstellen könnten: • Vorherige oder aktuelle Behandlung mit jeglicher bDMARD-Therapie für PsA oder biologische Therapie für Psoriasis. • Vorherige Anwendung von csDMARD außer Methotrexat, Leflunomid, Sulfasalazin oder Hydroxychloroquin acht Wochen vor Baseline, oder gleichzeitige Anwendung von mehr als einem csDMARD bei Eintritt in die Studie. • Vorherige Anwendung von oralen Kortikosteroiden mit durchschnittlichen täglichen Dosen von > 10 mg / Tag Prednison oder dessen Äquivalent oder Anwendung von variablen Dosen oraler Kortikosteroide innerhalb von vier Wochen vor Baseline. • Vorherige Anwendung eines parenteral verabreichten Glukokortikoids, welches innerhalb von sechs Wochen vor Baseline durch intraartikuläre, intramuskuläre oder intravenöse Injektion gegeben wurde oder Patienten, für die während der doppelblinden Behandlungsperiode (Periode 2) der Studie eine parenterale Injektion von Glukokortikosteroiden erwartet wurde/ in Frage kam.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Gleichzeitige Anwendung von NSAIDs oder Cyclooxygenase-2 (COX-2) Inhibitoren, es sei denn, die Dosis war mindestens zwei Wochen vor Baseline stabil. • Vorherige Anwendung von Opiat-Analgetika bei durchschnittlichen täglichen Dosen von > 30 mg / Tag Morphium oder dessen Äquivalent oder Anwendung von variablen Dosen jeglicher Opiat-Analgetika innerhalb von sechs Wochen vor Baseline. • Vorherige Anwendung einer systemischen Nicht-Biologika Psoriasis-Therapie außer Methotrexat oder Kortikosteroiden oder Phototherapie innerhalb von vier Wochen vor Baseline ODER vorherige topische Psoriasis-Behandlung innerhalb der letzten zwei Wochen vor Baseline (Woche 0, Visite 2). • Vorherige Anwendung von Natalizumab oder anderer Arzneimittel, welche Alpha-4-Integrin als Target haben. • Arzneimittel-induzierte Psoriasis in der Anamnese.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Verantwortlich für die Studienorganisation ist der Sponsor, Eli Lilly and Company. Diese Studie wird in 114 Zentren in 15 Ländern durchgeführt (USA, Kanada, Mexiko, Japan, Belgien, Frankreich, Niederlande, Spanien, Vereinigtes Königreich, Bulgarien, Tschechische Republik, Estland, Polen, Russland, Ukraine).
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	**Ixekizumab 80 mg Q2W-Arm** Ixekizumab Anfangsdosis von 160 mg in Woche 0 (gegeben als 2 Injektionen), gefolgt von 80 mg gegeben als jeweils eine Injektion alle zwei Wochen ab Woche 2 (Q2W). Verabreichung von Adalimumab-Placebo Q2W von Woche 0 bis Woche 24. **Ixekizumab 80 mg Q4W-Arm** Ixekizumab Anfangsdosis von 160 mg in Woche 0 (gegeben als 2 Injektionen), gefolgt von 80 mg gegeben als jeweils eine Injektion alle vier Wochen ab Woche 4 (Q4W). Alternierende Injektion von Ixekizumab und Ixekizumab Placebo, um die Verblindung zu gewährleisten. Verabreichung von Adalimumab-Placebo Q2W von Woche 0 bis Woche 24. **Adalimumab 40 mg Q2W-Arm** 40 mg in Woche 0 gefolgt von Adalimumab gegeben als jeweils eine Injektion alle zwei Wochen (Q2W). Verabreichung von Ixekizumab-Placebo Q2W von Woche 0 bis Woche 24. **Placebo-Arm**

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Placebo in Woche 0 gegeben als 2 Injektionen gefolgt von jeweils einer Injektion alle zwei Wochen (Q2W). Verabreichung von Ixekizumab-Placebo Q2W von Woche 0 bis Woche 24. **Patienten mit unzureichendem Ansprechen in Woche 16:** Ixekizumab 80 mg Q2W- und Q4W-Arm: Rescue-Therapie (Modifikation der Begleittherapie) und Fortsetzung der Behandlung mit 80 mg Ixekizumab als jeweils eine Injektion Q2W bzw. Q4W. Adalimumab 40 mg Q2W-Arm: Rescue-Therapie und Re-Randomisierung (1:1) zu Ixekizumab 80 mg Q2W oder Q4W. Zuvor achtwöchige Auswasch-Phase mit Placebo von Woche 16 bis Woche 24. Placebo-Arm: Rescue-Therapie und Re-Randomisierung (1:1) zu Ixekizumab 80 mg Q2W oder Q4W. **Rescue-Therapie** Rescue-Therapie war beschränkt auf Modifikationen der begleitenden Behandlung (NSAID und Analgetika; csDMARD; topische Steroide; orale Kortikosteroide; inhalierte Steroide). Diese Modifikationen mussten dann bis zum Abschluss der Periode 2 unverändert bleiben.
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	**Primärer Endpunkt**: • Anteil der Patienten mit ACR 20-Ansprechen in Woche 24. **Haupt-sekundäre Endpunkte:** • Veränderung im HAQ-DI von Baseline bis Woche 24. • Veränderung im mTSS von Baseline bis Woche 24. • Anteil der Patienten mit ACR 20-Ansprechen in Woche 12. • Anteil der Patienten mit PASI 75-Ansprechen in Woche 12 (bei Patienten mit psoriatischen Läsionen zu Baseline). • Veränderung im LEI von Baseline bis Woche 12 (bei Patienten mit Enthesitis zu Baseline). • Veränderung in der Juckreiz NRS von Baseline bis Woche 12 (bei Patienten mit psoriatischen Läsionen zu Baseline). **Andere sekundäre Endpunkte:** • Veränderung im mTSS von Baseline bis Woche 16.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Veränderung im Score für Knochenerosion und Gelenkverengung von Baseline bis Woche 16 und Woche 24. • Anteil der Patienten mit mTSS-Veränderung ≤ 0 von Baseline bis Woche 16 und Woche 24. • Prüfung der Wirksamkeit von Ixekizumab 80 mg Q2W und Q4W im Vergleich zu Placebo zu Woche 12, 24 und während der 24-wöchigen Behandlungsperiode 2: o Zeitverlauf des Erreichens eines ACR 20-, 50- und 70-Ansprechens. o Veränderung in den Einzelvariablen des ACR Score Sets ggü. Baseline. o Veränderung in der prozentualen Verbesserung bzgl. des ACR (ACR-N). o Veränderung im DAS28-CRP Score ggü. Baseline. o Veränderung im HAQ-DI Score ggü. Baseline. o Anteil der Patienten mit einer Verbesserung im HAQ-DI um ≥ 0,35. o Anteil der Patienten mit Erfüllung der modifizierten PsARC Kriterien. o Veränderung im LEI Score ggü. Baseline bei Patienten mit Enthesitis zu Baseline. o Anteil der Patienten mit Verbesserung im LEI (≥ 1 Stelle ausgeheilt) bei Patienten mit Enthesitis zu Baseline. o Veränderung im LDI-B Score ggü. Baseline bei Patienten mit Daktylitis zu Baseline. o Anteil der Patienten mit Verbesserung im LDI-B (≥ 1 Stelle ausgeheilt) bei Patienten mit Daktylitis zu Baseline. o Zeitverlauf des PASI 75-, 90- und 100-Ansprechens bei Patienten mit BSA ≥ 3,0% zu Baseline. o Anteil der Patienten mit sPGA Score (0,1) und mit mindestens 2 Punkten Verbesserung ggü. Baseline bei Patienten mit sPGA ≥ 3 zu Baseline. o Prozentuale BSA Beteiligung. o Veränderung im NAPSI Score ggü. Baseline bei Patienten mit psoriatischer Nagelbeteiligung zu Baseline. o Veränderung im BASDAI Score ggü. Baseline bei Patienten mit BASDAI > 4 zu Baseline. • Veränderung ggü. Baseline in den Health Outcome Endpunkten Itch NRS bei Patienten mit BSA ≥ 3% zu Baseline, Fatigue Severity NRS, SF-36 MCS und PCS sowie QIDS-SR16.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Prüfung des Erhalts der Wirksamkeit zwischen Woche 24 und Woche 52 und während der Langzeit Extension bis zu drei Jahre nach Studieneintritt anhand des ACR 20-, 50- und 70-Ansprechens, ACR-N, ACR Core Set, DAS28-CRP, HAQ-DI, LEI, LDI-B, BASDAI, Fatigue NRS, PsARC, PASI 75/90/100, sPGA (0,1), prozentuale BSA Verbesserung, Itch NRS, NAPSI und SF-36. Folgende Variablen bzw. Messinstrumente wurden verwendet: **Wirksamkeitsvariablen**: ACR20, ACR50, ACR70, ACR-N, mTSS, HAQ-DI, PASI 75, PASI 90, PASI 100, LEI, Juckreiz NRS, TJC, SJC, PAP VAS, PatGAVAS, Physician's Global Assessment of Disease Activity (PhyGA VAS), CRP, DAS28-CRP, PsARC, LDI-B, sPGA, BSA, NAPSI, BASDAI, Composite Psoriatic Disease Activity Index (CPDAI) und Minimum Disease Activity (MDA). **Sicherheitsvariablen**: UE, SUE, AESI, Behandlungsabbruch wegen UE, Vitalparameter, EKG, körperliche Untersuchungen, Laboruntersuchungen. **Health Outcomes**: Fatigue NRS; EQ-5D; SF-36; QIDS-SR16; DLQI; Work Productivity und Activity Impairment-Specific Health Problem (WPAI-SHP).
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Nicht zutreffend.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Die geplante Studienpopulationsgröße betrug 412 Patienten, randomisiert im Verhältnis 1:1:1:1 in vier Behandlungsarme (resultierend in 103 Patienten pro Behandlungsarm). Es wurde eine ACR 20-Ansprechrate von 48% in beiden Ixekizumab 80 mg-Armen (Q2W und Q4W) sowie von 15% im Placebo-Arm angenommen. Ein zweiseitiger exakter Test nach Fisher auf einem 0,025 Niveau wurde angenommen. 103 Patienten pro Behandlungsarm resultierten in einer Power > 99%, um die Überlegenheit von Ixekizumab in beiden Dosierungen ggü. Placebo in Woche 24 hinsichtlich des ACR 20-Ansprechens zu testen. Es wurde geschätzt, dass ca. 75% der Studienteilnehmer zu Baseline csDMARD-Erfahrung hatten: dies entspricht ca. 77 Patienten pro Behandlungsarm. Diese Gruppengröße resultiert in einer Power von ca. 97%, um auf Unterschiede zwischen den Ixekizumab-Behandlungsarmen und Placebo zu testen, unter der Annahme, dass die ACR 70-Ansprechrate 46% in beiden Ixekizumab 80 mg-Armen (Q2W und Q4W) und 15% im Placebo-Arm beträgt.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Der primäre Datenbankschluss fand nach Abschluss der doppelblinden Behandlungsperiode 2 statt. Der Prüfarzt oder Lilly behielten sich eine vorzeitige Beendigung der Studienteilnahme der Patienten vor bzw. Lilly behielt sich einen Abbruch der Studie aus medizinischen Gründen, Sicherheitsgründen, zulassungstechnischen Gründen oder sonstigen Gründen im Einklang mit anwendbaren Gesetzen und Vorschriften sowie den Regelungen der GCP vor. Eine detaillierte Darstellung der Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch findet sich im Studienprotokoll unter Abschnitt 8.3.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Zuteilung folgte einer computergenerierten Randomisierungssequenz.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Randomisierung im Verhältnis 1:1:1:1 durch interaktives Voice-Response-System. Patienten wurden nach Land und csDMARD-Erfahrung zu Studienbeginn stratifiziert.
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Verwendung der IVRS, um jedem Patienten die Prüfmedikation doppelverblindet zuzuteilen. Die Zuordnung wurde durch Eingabe einer Nummer, welche auf der Verpackung der Prüfmedikation aufgedruckt war, durch das Studienpersonal des Prüfzentrums in das IVRS bestätigt. Zur Aufrechterhaltung der Verblindung erhielten Patienten Injektionen mit Adalimumab- bzw. Ixekizumab-Placebo zu den entsprechenden Applikationszeitpunkten.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Die Zuteilung der Patienten auf die Behandlungsarme erfolgte durch ein IVRS. Die Rekrutierung der Patienten erfolgte durch den Prüfarzt.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a) Patienten: verblindet. b) Behandler: verblindet. c) Endpunkerheber: verblindet. Verblindung erfolgte mittels IVRS und Double-Dummy-Technik.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Die Darreichungen von Ixekizumab und Ixekizumab-Placebo waren äußerlich nicht unterscheidbar, sie waren aber äußerlich unterscheidbar zu den Adalimumab-Darreichungen. Analoges galt für die Adalimumab- und Adalimumab-Placebo-Darreichungen.
12	Statistische Methoden	

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Binäre Wirksamkeitsendpunkte wurden über ein logistisches Regressionsmodell mit Termen für Behandlung, geografische Region und csDMARD Erfahrung zu Baseline ausgewertet. Patienten mit unzureichendem Ansprechen oder fehlenden Werten in Periode 2 wurden als Nicht-Ansprecher imputiert (NRI). Kontinuierliche Endpunkte wurden primär mittels eines gemischten Modells mit wiederholten Messungen (mixed model for repeated measures; MMRM) ausgewertet. Das Modell enthielt Terme für Behandlung, geografische Region, Baseline-Wert, csDMARD-Erfahrung zu Baseline, Visite sowie die Interaktion von Visite mit Behandlung. Für Patienten mit unzureichendem Ansprechen in Woche 16 wurden nur die Daten bis Woche 16 in die Woche 24-Analyse aufgenommen. Ausgleich für Multiplizität erfolgte für den primären und die wesentlichen sekundären Endpunkte. Binäre Sicherheitsvariablen wurden mittels exaktem Test nach Fisher analysiert.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Gemäß dem statistischen Analyseplan (siehe RHAP CSR Appendix 16.1.9) waren für die ACR 20-Ansprechrate in Woche 24 und für die Veränderung des mTSS von Baseline bis Woche 24 für folgende Subgruppen Auswertungen vorgesehen: • Geschlecht (weiblich vs. männlich) • Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre bis < 75 Jahre vs. ≥ 75 Jahre) • Gewicht I (≤ 100 kg vs. > 100 kg) • Gewicht II (< 80 kg vs. ≥ 80 kg bis < 100 kg vs. ≥ 100 kg) • BMI (< 18,5 kg/m² vs. ≥ 18,5 bis < 25 kg/m² vs. ≥ 25 bis <30 kg/m² vs. ≥ 30 bis < 40 kg/m² vs. ≥ 40 kg/m²) • Ethnische Zugehörigkeit I (hispanisch / Amerikaner lateinamerikanischer Herkunft vs. andere) • Ethnische Zugehörigkeit II (Amerikaner, Indianer oder Ureinwohner Alaskas vs. asiatisch vs. schwarz oder afroamerikanisch vs. Ureinwohner Hawaiis oder weitere pazifische Inselbewohner vs. weiß vs. mehrere Zugehörigkeiten) • Geografische Region I (Europa [Belgien, Frankreich, Niederlande, Spanien, Vereinigtes Königreich, Bulgarien, Tschechien, Estland, Polen, Russland, Ukraine] vs. Rest der Welt [USA, Kanada, Mexiko, Japan]) • Geografische Region II (USA vs. Rest der Welt)

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• csDMARD zu Baseline I (naiv vs. vorherig vs. aktuell) • csDMARD zu Baseline II (vorherig vs. aktuell vs. vorherig oder aktuell) • CRP Spiegel zu Baseline (≤ 6 mg/L vs. > 6 mg/L) • Vorherige PsA Therapie (ja vs. nein) • Dauer PsA Erkrankung (0 bis < 2 Jahre vs. ≥ 2 Jahre) • Knochenerosion (ja vs. nein)
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	ITT Population a) Randomisiert: 417 Patienten: Ixekizumab 80 mg Q2W: 103 Patienten. Ixekizumab 80 mg Q4W: 107 Patienten. Adalimumab 40 mg Q2W: 101 Patienten. Placebo: 106 Patienten. b) Mindestens eine Dosis erhalten: 416 Patienten: Ixekizumab 80 mg Q2W: 102 Patienten. Ixekizumab 80 mg Q4W: 107 Patienten. Adalimumab 40 mg Q2W: 101 Patienten. Placebo: 106 Patienten. c) Alle randomisierten Patienten (Non-Responder Imputation bei fehlenden Daten). Zur ITT In-label Population siehe Abbildung 4-5
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	**Abbruchgründe bis Woche 24**: <u>Ixekizumab 80 mg Q2W-Arm (n = 6):</u> Eintrittskriterien nicht erfüllt n = 3 Unerwünschtes Ereignis n = 3 Patienten mit unzureichendem Ansprechen in Woche 16 (n = 10) <u>Ixekizumab 80 mg Q4W-Arm (n = 10):</u> Eintrittskriterien nicht erfüllt n = 3 Unzureichende Wirksamkeit n = 2 Patientenwunsch n = 1 Sponsor-Entscheidung n = 1 Unerwünschtes Ereignis n = 2 Der Nachbeobachtung verloren gegangen n = 1 Patienten mit unzureichendem Ansprechen in Woche 16 (n = 11) <u>Adalimumab 40 mg Q2W-Arm (n = 4):</u> Eintrittskriterien nicht erfüllt n = 1 Patientenwunsch n = 1 Unerwünschtes Ereignis n = 2

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Patienten mit unzureichendem Ansprechen in Woche 16 (n = 9) (5 Patienten in Ixekizumab 80 mg Q4W- und 4 Patienten in Ixekizumab 80 mg Q2W-Arm randomisiert zugeordnet.) Placebo-Arm (n = 15): Eintrittskriterien nicht erfüllt n = 1 Unzureichende Wirksamkeit n = 4 Patientenwunsch n = 3 Sponsor-Entscheidung n = 3 Protokollverletzung n = 1 Unerwünschtes Ereignis n = 2 Der Nachbeobachtung verloren gegangen n = 1 Patienten mit unzureichendem Ansprechen in Woche 16 (n = 27) (13 Patienten in Ixekizumab 80 mg Q4W- und 14 Patienten in Ixekizumab 80 mg Q2W-Arm re-randomisiert).
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	• Einschluss des ersten Patienten: 9. Januar 2013. • Letzte Woche 24 Visite des letzten Patienten oder frühzeitige Terminierung: 3. Dezember 2014. • Datenbankschluss für 24-wöchige Behandlungsperiode 2: 26. Februar 2015. • Letzte Woche 52 Visite des letzten Patienten oder frühzeitige Terminierung: 15. Juni 2015. • Woche 52-Datenbankschluss: 4. September 2015 .
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Studie noch laufend.
a: nach CONSORT 2010.		

Tabelle 4-105 (Anhang): Erhebungszeitpunkte in der doppelblinden Behandlungsperiode (Woche [0]1 bis Woche 24)

	Baseline	**Doppelblinde Behandlungsperiode**							
Visiten No. (V)	**V2**	**V3**	**V4**	**V5**	**V6**	**V7**	**V8**	**V9**	**V10**
Studienwoche (W)	**W0**	**W1**	**W2**	**W4**	**W8**	**W12**	**W16**	**W20**	**W24**
Studientage (d)	**0**	**7 ± 2d**	**14± 2d**	**28 ± 2d**	**56± 4d**	**84 ± 4d**	**112 ± 4d**	**140± 4d**	**168 ± 4d**
TJC/SJC (68/66 joints)	X	X	X	X	X	X	X	X	X
CRP	X	X	X	X	X	X	X	X	X

	Baseline	**Doppelblinde Behandlungsperiode**							
Visiten No. (V)	**V2**	**V3**	**V4**	**V5**	**V6**	**V7**	**V8**	**V9**	**V10**
Studienwoche (W)	**W0**	**W1**	**W2**	**W4**	**W8**	**W12**	**W16**	**W20**	**W24**
Studientage (d)	**0**	**7 ± 2d**	**14± 2d**	**28 ± 2d**	**56± 4d**	**84 ± 4d**	**112 ± 4d**	**140± 4d**	**168 ± 4d**
LEI [a]	X[a]		X	X	X	X	X	X	X
LDI-B [a]	X[a]					X	X		X
PAP VAS	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Fatigue NRS	X			X		X	X		X
HAQ-DI	X	X	X	X	X	X	X	X	X
PatGA VAS	X	X	X	X	X	X	X	X	X
PhGA VAS	X	X	X	X	X	X	X	X	X
BASDAI	X			X		X	X		X
PASI [a]	X[a]	X	X	X	X	X	X	X	X
BSA	X	X	X	X	X	X	X	X	X
sPGA	X[a]	X	X	X	X	X	X	X	X
NAPSI [a]	X[a]					X	X		X
EQ-5D VAS	X					X	X		X
DLQI	X						X		X
SF-36	X					X	X		X
UE	X	X	X	X	X	X	X	X	X

BASDAI: Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; BSA: Body Surface Area; CRP: c-reaktives Protein; DLQI: Dermatology Life Quality Index; EQ-5D VAS: EuroQoL 5 Dimensions visuelle Analogskala; Fatigue NRS: Fatigue Numeric Rating Scale; HAQ-DI: Health Assessment Questionnaire-Disability Index; KI: Konfidenzintervall; LDI-B: Leeds Dactylitis Index-Basic; LEI: Leeds Enthesitis Index; NAPSI: Nail Psoriasis Severity Index; NRI: Non-Responder Imputation; PAP VAS: Patient Assessment of Pain visuelle Analogskala; PhGA VAS: Physician's Global Assessment of Disease Activity; PASI: Psoriasis Area Severity Index; PatGA VAS: Patient's Global Assessment of Disease Activity; SF-36: 36-Item Short Form Health Survey; SJC: Swollen Joint Count; sPGA: static Physician's Global Assessment; TJC: Tender Joint Count; UE: unerwünschtes Ereignis.

[a] Nur für solche Patienten erhoben, welche bei der jeweiligen Visite einen klinischen Befund des entsprechenden Anzeichens und/oder Symptoms hatten.

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

Abbildung 4-4: Patientenfluss in der RHAP Studie (ITT Population)

Abbildung 4-5: Patientenfluss in der RHAP Studie (ITT In-Label Population)

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 4-106 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie RHAP

Studie: RHAP

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Eli Lilly and Company. RHAP Clinical Study Report 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. Stand: 13. August 2015. 2015. [15]	A
Eli Lilly and Company. Protocol I1F-MC-RHAP(a) - 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. Stand: 12. November 2012. 2012. [13]	B
Eli Lilly and Company. Statistical Analysis Plan: Version 3: I1F-MC-RHAP: 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. Stand: 24. Feburar 2015. 2015. [14]	C
Eli Lilly and Company. Post-hoc Analysen der RHAP Studie. 2018. [16]	D

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 Randomisierung erfolgte durch ein IVRS, stratifiziert nach Land und csDMARD-Erfahrung im Verhältnis 1:1:1:1.
1.	A-D

<u>für randomisierte Studien:</u> Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblind durchgeführte Studie mit Double-Dummy-Verfahren.
A-D

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblind durchgeführte Studie mit Double-Dummy-Verfahren.
A-D

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:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine adäquat randomisierte, doppelblind durchgeführte Studie mit Double-Dummy-Verfahren. Aus den Studienunterlagen gehen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder auf sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren, hervor.
In der Gesamtschau wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

A-D

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Gesamtmortalität

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblind durchgeführte Studie mit Double-Dummy-Verfahren.
A-D

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblind durchgeführte Studie mit Double-Dummy-Verfahren. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Aus den Studienunterlagen gehen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder auf sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren, hervor.
In der Gesamtschau wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.
A-D

Endpunkt: Verbesserung der Gelenksymptomatik – ACR 70

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblind durchgeführte Studie mit Double-Dummy-Verfahren.
A-D

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblind durchgeführte Studie mit Double-Dummy-Verfahren. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Aus den Studienunterlagen gehen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder auf sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren, hervor. In der Gesamtschau wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.
A-D

Endpunkt: Krankheitsaktivität Gelenke – Disease Activity Score – C-reactive Protein - DAS28-CRP

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblind durchgeführte Studie mit Double-Dummy-Verfahren.
A-D

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblind durchgeführte Studie mit Double-Dummy-Verfahren. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die MMRM-Analyse hat die zu Grunde liegende Annahme, dass fehlende Werte missing at random (MAR) sind. Die vorliegenden Daten weisen nicht darauf hin, dass diese Annahme verletzt ist. Aus den Studienunterlagen gehen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder auf sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren, hervor.
In der Gesamtschau wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.
A-D

Endpunkt: Minimale Krankheitsaktivität PsA –Minimum Disease Activity ($MDA_{sPGA/PASI}$)

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblind durchgeführte Studie mit Double-Dummy-Verfahren.
A-D

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblind durchgeführte Studie mit Double-Dummy-Verfahren. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Aus den Studienunterlagen gehen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder auf sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren, hervor. In der Gesamtschau wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.
A-D

Endpunkt: Druckschmerzhafte Gelenke bzw. geschwollene Gelenke - Tender Joint Count (TJC) bzw. Swollen Joint Count (SJC)

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblind durchgeführte Studie mit Double-Dummy-Verfahren.
A-D

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblind durchgeführte Studie mit Double-Dummy-Verfahren. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die MMRM-Analyse hat die zu Grunde liegende Annahme, dass fehlende Werte missing at random (MAR) sind. Die vorliegenden Daten weisen nicht darauf hin, dass diese Annahme verletzt ist. Aus den Studienunterlagen gehen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder auf sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren, hervor.
In der Gesamtschau wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.
A-D

Endpunkt: Enthesitis – Leeds Enthesitis Index (LEI)

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblind durchgeführte Studie mit Double-Dummy-Verfahren.
A-D

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung erfolgte adäquat basierend auf der für diesen Endpunkt relevanten Population mit dem jeweiligen Anzeichen und Symptom zu Baseline.
Die Randomisierung innerhalb der Subpopulation blieb erhalten.

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:

Da die Randomisierung innerhalb der Subpopulation erhalten blieb, treten potentiell unterschiedlich hohe Anteile der Patienten mit den jeweiligen Anzeichen und Symptomen zu Baseline in den beiden Armen zufallsbedingt auf.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblind durchgeführte Studie mit Double-Dummy-Verfahren. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Aus den Studienunterlagen gehen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung hervor. Da die Randomisierung innerhalb der Subpopulation erhalten blieb, sind potentiell unterschiedlich hohe Anteile der Patienten mit jeweiligem Anzeichen und Symptom zu Baseline in den beiden Armen zufallsbedingt.
In der Gesamtschau wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.
A-D

Endpunkt: Daktylitis - Leeds Dactylitis Index-Basic (LDI-B))

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblind durchgeführte Studie mit Double-Dummy-Verfahren.
A-D

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung erfolgte adäquat basierend auf der für diesen Endpunkt relevanten Population mit dem jeweiligen Anzeichen und Symptom zu Baseline.
Die Randomisierung innerhalb der Subpopulation blieb erhalten.

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:

Da die Randomisierung innerhalb der Subpopulation erhalten blieb, treten potentiell unterschiedlich hohe Anteile der Patienten mit den jeweiligen Anzeichen und Symptomen zu Baseline in den beiden Armen zufallsbedingt auf.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblind durchgeführte Studie mit Double-Dummy-Verfahren. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Aus den Studienunterlagen gehen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung hervor. Da die Randomisierung innerhalb der Subpopulation erhalten blieb, sind potentiell unterschiedlich hohe Anteile der Patienten mit jeweiligem Anzeichen und Symptom zu Baseline in den beiden Armen zufallsbedingt.
In der Gesamtschau wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.
A-D

Endpunkt:Gelenkschmerzen - Patient Assessment of Pain (PAP VAS)

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblind durchgeführte Studie mit Double-Dummy-Verfahren.
A-D

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblind durchgeführte Studie mit Double-Dummy-Verfahren. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die MMRM-Analyse hat die zu Grunde liegende Annahme, dass fehlende Werte missing at random (MAR) sind. Die vorliegenden Daten weisen nicht darauf hin, dass diese Annahme verletzt ist. Aus den Studienunterlagen gehen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder auf sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren, hervor.
In der Gesamtschau wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.
A-D

Endpunkt: Fatigue - Fatique Severity Numeric Rating Scale (NRS)

5. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblind durchgeführte Studie mit Double-Dummy-Verfahren.
A-D

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

8. 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:

Es handelt sich um eine doppelblind durchgeführte Studie mit Double-Dummy-Verfahren. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die MMRM-Analyse hat die zu Grunde liegende Annahme, dass fehlende Werte missing at random (MAR) sind. Die vorliegenden Daten weisen nicht darauf hin, dass diese Annahme verletzt ist. Aus den Studienunterlagen gehen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder auf sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren, hervor.
In der Gesamtschau wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.
A-D

Endpunkt: Körperlicher Funktionsstatus - Health Assessment Questionnaire-Disability Index (HAQ-DI)

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblind durchgeführte Studie mit Double-Dummy-Verfahren.
A-D

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblind durchgeführte Studie mit Double-Dummy-Verfahren. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Aus den Studienunterlagen gehen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder auf sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren, hervor. In der Gesamtschau wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.
A-D

Endpunkt: Krankheitsaktivität gemäß Patient - Patient's Global Assessment of Disease Activity (PatGA VAS)

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblind durchgeführte Studie mit Double-Dummy-Verfahren.
A-D

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblind durchgeführte Studie mit Double-Dummy-Verfahren. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die MMRM-Analyse hat die zu Grunde liegende Annahme, dass fehlende Werte missing at random (MAR) sind. Die vorliegenden Daten weisen nicht darauf hin, dass diese Annahme verletzt ist. Aus den Studienunterlagen gehen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder auf sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren, hervor.
In der Gesamtschau wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.
A-D

Endpunkt: Krankheitsaktivität Spondylitis Ankylosans - Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI)

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblind durchgeführte Studie mit Double-Dummy-Verfahren.
A-D

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblind durchgeführte Studie mit Double-Dummy-Verfahren. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die MMRM-Analyse hat die zu Grunde liegende Annahme, dass fehlende Werte missing at random (MAR) sind. Die vorliegenden Daten weisen nicht darauf hin, dass diese Annahme verletzt ist. Aus den Studienunterlagen gehen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder auf sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren, hervor.
In der Gesamtschau wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.
A-D

Endpunkt: Hautsymptomatik - Psoriasis Area and Severity Index (PASI)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblind durchgeführte Studie mit Double-Dummy-Verfahren.
A-D

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung erfolgte adäquat basierend auf der für diesen Endpunkt relevanten Population mit dem jeweiligen Anzeichen und Symptom zu Baseline.
Die Randomisierung innerhalb der Subpopulation blieb erhalten.

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:

Da die Randomisierung innerhalb der Subpopulation erhalten blieb, treten potentiell unterschiedlich hohe Anteile der Patienten mit den jeweiligen Anzeichen und Symptomen zu Baseline in den beiden Armen zufallsbedingt auf.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblind durchgeführte Studie mit Double-Dummy-Verfahren. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Aus den Studienunterlagen gehen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung hervor. Da die Randomisierung innerhalb der Subpopulation erhalten blieb, sind potentiell unterschiedlich hohe Anteile der Patienten mit jeweiligem Anzeichen und Symptom zu Baseline in den beiden Armen zufallsbedingt.
In der Gesamtschau wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.
A-D

Endpunkt: Psoriatischer Fingernagelbefall - Nail Psoriasis Severity Index (NAPSI)

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblind durchgeführte Studie mit Double-Dummy-Verfahren.
A-D

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung erfolgte adäquat basierend auf der für diesen Endpunkt relevanten Population mit dem jeweiligen Anzeichen und Symptom zu Baseline.
Die Randomisierung innerhalb der Subpopulation blieb erhalten.

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:

Da die Randomisierung innerhalb der Subpopulation erhalten blieb, treten potentiell unterschiedlich hohe Anteile der Patienten mit den jeweiligen Anzeichen und Symptomen zu Baseline in den beiden Armen zufallsbedingt auf.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblind durchgeführte Studie mit Double-Dummy-Verfahren. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Aus den Studienunterlagen gehen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung hervor. Da die Randomisierung innerhalb der Subpopulation erhalten blieb, sind potentiell unterschiedlich hohe Anteile der Patienten mit jeweiligem Anzeichen und Symptom zu Baseline in den beiden Armen zufallsbedingt.
In der Gesamtschau wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.
A-D

Endpunkt: Gesundheitszustand - EQ-5D

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblind durchgeführte Studie mit Double-Dummy-Verfahren.
A-D

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblind durchgeführte Studie mit Double-Dummy-Verfahren. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die MMRM-Analyse hat die zu Grunde liegende Annahme, dass fehlende Werte missing at random (MAR) sind. Die vorliegenden Daten weisen nicht darauf hin, dass diese Annahme verletzt ist. Aus den Studienunterlagen gehen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder auf sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren, hervor.
In der Gesamtschau wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.
A-D

Endpunkt: Generische gesundheitsbezogene Lebensqualität - SF 36

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblind durchgeführte Studie mit Double-Dummy-Verfahren.
A-D

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblind durchgeführte Studie mit Double-Dummy-Verfahren. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Aus den Studienunterlagen gehen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder auf sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren, hervor. In der Gesamtschau wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.
A-D

Endpunkt: Krankheitsspezifische Lebensqualität - Dermatology Life Quality Index (DLQI)

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblind durchgeführte Studie mit Double-Dummy-Verfahren.
A-D

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung erfolgte adäquat basierend auf der für diesen Endpunkt relevanten Population mit dem jeweiligen Anzeichen und Symptom zu Baseline.
Die Randomisierung innerhalb der Subpopulation blieb erhalten.

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:

Da die Randomisierung innerhalb der Subpopulation erhalten blieb, treten potentiell unterschiedlich hohe Anteile der Patienten mit den jeweiligen Anzeichen und Symptomen zu Baseline in den beiden Armen zufallsbedingt auf.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblind durchgeführte Studie mit Double-Dummy-Verfahren. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Aus den Studienunterlagen gehen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung hervor. Da die Randomisierung innerhalb der Subpopulation erhalten blieb, sind potentiell unterschiedlich hohe Anteile der Patienten mit jeweiligem Anzeichen und Symptom zu Baseline in den beiden Armen zufallsbedingt.
In der Gesamtschau wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.
A-D

Endpunkt: Jegliche unerwünschte Ereignisse (Anteil der Patienten mit UE; Anteil der Patienten mit SUE; Anteil der Patienten mit Abbruch der Behandlung wegen UE) und unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse nach SOC (Infektionen und parasitäre Erkrankungen; Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts; Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort; Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen)

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblind durchgeführte Studie mit Double-Dummy-Verfahren.
A-D

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblind durchgeführte Studie mit Double-Dummy-Verfahren. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Aus den Studienunterlagen gehen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder auf sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren, hervor.
In der Gesamtschau wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.
A-D

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☐ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein**: Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.
→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:

Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☐ **ja**: Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

☐ **unklar**: Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

☐ **nein**: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:

Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja**: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

☐ **unklar:** Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

☐ **nein**: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien:

Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☐ **ja**: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

☐ **unklar**: Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau.

☐ **nein**: Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:

Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja**: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

☐ **unklar**: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau.

☐ **nein**: Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☐ **ja:** Die Patienten waren verblindet.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ **ja:** Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:
- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter
- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:
- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*
  Zulässige Gründe sind:
  - *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
  - *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
  - *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*

- *Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.*

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen.
Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung führen können

z. B.
- *zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien*
- *intransparenter Patientenfluss*
- *Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:*
  - *Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O’Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).*
  - *Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein (ansonsten ggf. im Nachhinein von der Biometrie durchzuführen).*
  - *Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.*
  - *Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.*

☐ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☐ **niedrig**: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch**: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

_____

_____

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: _____

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

   Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.
   In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

   ☐ **ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

   ☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

   ☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

   Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

   _____

   _____

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

   Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT(„intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

   ☐ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
   - Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und

es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

☐ **unklar**: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

☐ **nein**: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

z. B.
- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

☐ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung

bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☐ **niedrig**: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch**: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

Anhang 4-G: Post-hoc Analysen zur RHAP Studie

4.8 Subpopulationen

Tabelle 4-107 (Anhang): LEI Total Score zu Baseline und Woche 24 (Enthesitis In-Label Population, LOCF)

			Adalimumab (N=27) n (%)	Ixekizumab Q4W (N=31) n (%)
Baseline				
	nmiss		0	0
	Nx		27 (100)	31 (100)
		MW	3.1	2.4
		SD	1.55	1.56
Wo 24				
	nmiss		0	0
	Nx		27 (100)	31 (100)
		MW	2.3	0.6
		SD	1.91	0.81

MW: Mittelwert; Nx: Anzahl der Patienten mit Werten; nmiss: Anzahl der Patienten mit fehlenden Werten; SD: Standardabweichung.

Tabelle 4-108 (Anhang): LDI-B Total Score zu Baseline und Woche 24 (Daktylitis In-Label Population, LOCF)

			Adalimumab (N=9) n (%)	Ixekizumab Q4W (N=17) n (%)
Baseline				
	nmiss		0	0
	Nx		9 (100)	17 (100)
		MW	92.1	70.4
		SD	69.01	81.55
Wo 24				
	nmiss		0	0
	Nx		9 (100)	17 (100)
		MW	4.4	2.0
		SD	6.61	5.84

MW: Mittelwert; Nx: Anzahl der Patienten mit Werten; nmiss: Anzahl der Patienten mit fehlenden Werten; SD: Standardabweichung.

Tabelle 4-109 (Anhang): PASI Score zu Baseline und Woche 24 (Ps In-Label Population, LOCF)

			Adalimumab (N=29) n (%)	Ixekizumab Q4W (N=25) n (%)
Baseline				
	nmiss		0	0
	Nx		29 (100)	25 (100)
		MW	3.2	4.4
		SD	2.37	2.62
Wo 24				
	nmiss		0	0
	Nx		29 (100)	25 (100)
		MW	1.2	0.3
		SD	1.50	0.56

MW: Mittelwert; Nx: Anzahl der Patienten mit Werten; nmiss: Anzahl der Patienten mit fehlenden Werten; SD: Standardabweichung.

Tabelle 4-110 (Anhang): BSA zu Baseline und Woche 24 (Ps In-Label Population, LOCF)

			Adalimumab (N=29) n (%)	Ixekizumab Q4W (N=25) n (%)
Baseline				
	nmiss		0	0
	Nx		29 (100)	25 (100)
		MW	6.4	6.2
		SD	2.46	2.38
Wo 24				
	nmiss		0	0
	Nx		29 (100)	25 (100)
		MW	3.5	0.8
		SD	5.86	1.33

MW: Mittelwert; Nx: Anzahl der Patienten mit Werten; nmiss: Anzahl der Patienten mit fehlenden Werten; SD: Standardabweichung.

Tabelle 4-111 (Anhang): NAPSI zu Baseline und Woche 24 (Nail Ps In-Label Population, LOCF)

			Adalimumab (N=37) n (%)	Ixekizumab Q4W (N=26) n (%)
Baseline				
	nmiss		0	0
	Nx		37 (100)	26 (100)
		MW	17.5	19.4
		SD	16.15	18.84
Wo 24				
	nmiss		0	0
	Nx		37 (100)	26 (100)
		MW	6.6	7.8
		SD	9.60	9.66

MW: Mittelwert; Nx: Anzahl der Patienten mit Werten; nmiss: Anzahl der Patienten mit fehlenden Werten; SD: Standardabweichung.

Tabelle 4-112 (Anhang): DLQI Symptome und Wohlbefinden zu Baseline und Woche 24 (Ps In-Label Population, LOCF)

			Adalimumab (N=29) n (%)	Ixekizumab Q4W (N=25) n (%)	p-Wert
Baseline					0.9928
	N		29	25	
	nmiss		1 (3.4)	0	
	Nx		28 (96.6)	25 (100)	
		MW	2.0	2.0	
		SD	1.69	1.43	
Wo 24					0.0799
	N		29	25	
	nmiss		0	3 (12.0)	
	Nx		29 (100)	22 (88.0)	
		MW	1.2	0.7	
		SD	1.14	0.89	

MW: Mittelwert; Nx: Anzahl der Patienten mit Werten; nmiss: Anzahl der Patienten mit fehlenden Werten; SD: Standardabweichung.

Tabelle 4-113 (Anhang): DLQI Tägliche Aktivitäten zu Baseline und Woche 24 (Ps In-Label Population, LOCF)

			Adalimumab (N=29) n (%)	Ixekizumab Q4W (N=25) n (%)	p-Wert
Baseline					0.2268
	N		29	25	
	nmiss		1 (3.4)	0	
	Nx		28 (96.6)	25 (100)	
		MW	1.0	1.3	
		SD	1.55	1.21	
Wo 24					0.6123
	N		29	25	
	nmiss		0	3 (12.0)	
	Nx		29 (100)	22 (88.0)	
		MW	0.6	0.4	
		SD	1.02	0.73	

MW: Mittelwert; Nx: Anzahl der Patienten mit Werten; nmiss: Anzahl der Patienten mit fehlenden Werten; SD: Standardabweichung.

Tabelle 4-114 (Anhang): DLQI Freizeit zu Baseline und Woche 24 (Ps In-Label Population, LOCF)

			Adalimumab (N=29) n (%)	Ixekizumab Q4W (N=25) n (%)	p-Wert
Baseline					0.3763
	N		29	25	
	nmiss		1 (3.4)	0	
	Nx		28 (96.6)	25 (100)	
		MW	0.7	0.8	
		SD	1.19	1.14	
Wo 24					0.9346
	N		29	25	
	nmiss		0	3 (12.0)	
	Nx		29 (100)	22 (88.0)	
		MW	0.3	0.3	
		SD	0.59	0.72	

MW: Mittelwert; Nx: Anzahl der Patienten mit Werten; nmiss: Anzahl der Patienten mit fehlenden Werten; SD: Standardabweichung.

Tabelle 4-115 (Anhang): DLQI Arbeit und Schule zu Baseline und Woche 24 (Ps In-Label Population, LOCF)

			Adalimumab (N=29) n (%)	Ixekizumab Q4W (N=25) n (%)	p-Wert
Baseline					0.5269
	N		29	25	
	nmiss		1 (3.4)	0	
	Nx		28 (96.6)	25 (100)	
		MW	0.3	0.4	
		SD	0.44	0.71	
Wo 24					0.5885
	N		29	25	
	nmiss		0	3 (12.0)	
	Nx		29 (100)	22 (88.0)	
		MW	0.2	0.1	
		SD	0.62	0.29	

MW: Mittelwert; Nx: Anzahl der Patienten mit Werten; nmiss: Anzahl der Patienten mit fehlenden Werten; SD: Standardabweichung.

Tabelle 4-116 (Anhang): DLQI Persönliche Beziehungen zu Baseline und Woche 24 (Ps In-Label Population, LOCF)

			Adalimumab (N=29) n (%)	Ixekizumab Q4W (N=25) n (%)	p-Wert
Baseline					0.8493
	nmiss		1 (3.4)	0	
	Nx		28 (96.6)	25 (100)	
		MW	0.6	0.6	
		SD	1.22	0.87	
Wo 24					0.0980
	nmiss		0	3 (12.0)	
	Nx		29 (100)	22 (88.0)	
		MW	0.3	0	
		SD	0.77	0.21	

MW: Mittelwert; Nx: Anzahl der Patienten mit Werten; nmiss: Anzahl der Patienten mit fehlenden Werten; SD: Standardabweichung.

Tabelle 4-117 (Anhang): DLQI Behandlung zu Baseline und Woche 24 (Ps In-Label Population, LOCF)

			Adalimumab (N=29) n (%)	Ixekizumab Q4W (N=25) n (%)	p-Wert
Baseline					0.3873
	nmiss		1 (3.4)	0	
	Nx		28 (96.6)	25 (100)	
		MW	0.5	0.6	
		SD	0.58	0.70	
Wo 24					0.6143
	nmiss		0	3 (12.0)	
	Nx		29 (100)	22 (88.0)	
		MW	0.2	0.2	
		SD	0.44	0.39	

MW: Mittelwert; Nx: Anzahl der Patienten mit Werten; nmiss: Anzahl der Patienten mit fehlenden Werten; SD: Standardabweichung.

Tabelle 4-118 (Anhang): DLQI Total Score zu Baseline und Woche 24 (Ps In-Label Population, LOCF)

			Adalimumab (N=29) n (%)	Ixekizumab Q4W (N=25) n (%)
Baseline				
	nmiss		1 (3.4)	0
	Nx		28 (96.6)	25 (100)
		MW	5.1	5.7
		SD	5.59	4.28
Wo 24				
	nmiss		0	3 (12.0)
	Nx		29 (100)	22 (88.0)
		MW	2.8	1.7
		SD	3.74	2.78

MW: Mittelwert; Nx: Anzahl der Patienten mit Werten; nmiss: Anzahl der Patienten mit fehlenden Werten; SD: Standardabweichung.

Tabelle 4-119 (Anhang): Veränderung des LEI Total Score ggü. Baseline (Enthesitis In-Label Population, MMRM)

			n	Estimate	SE	95% KI		p-Wert
Wo 24	LS Mean	Adalimumab	24	-0.73	0.306	-1.34	-0.12	
	LS Mean	Ixekizumab Q4W	30	-2.08	0.276	-2.63	-1.53	
	LS Mean Difference	Ixekizumab Q4W - Adalimumab		-1.35	0.383	-2.12	-0.58	0.0008
	Hedges' g	Ixekizumab Q4W - Adalimumab		-0.88	0.283	-1.44	-0.33	

KI: Konfidenzintervall; SE: Standardfehler.

Tabelle 4-120 (Anhang): Veränderung des LDI-B Total Score ggü. Baseline (Daktylitis In-Label Population, MMRM)

			n	Estimate	SE	95% KI		p-Wert
Wo 24	LS Mean	Adalimumab	7	-77.67	2.431	-82.77	-72.57	
	LS Mean	Ixekizumab Q4W	15	-78.10	1.605	-81.47	-74.72	
	LS Mean Difference	Ixekizumab Q4W - Adalimumab		-0.43	2.434	-5.55	4.69	0.8625
	Hedges' g	Ixekizumab Q4W - Adalimumab		-0.07	0.440	-0.93	0.80	

KI: Konfidenzintervall; SE: Standardfehler.

Tabelle 4-121 (Anhang): Veränderung des PASI Score ggü. Baseline (Ps In-Label Population, MMRM)

			n	Estimate	SE	95% KI		p-Wert
Wo 24	LS Mean	Adalimumab	27	-2.71	0.229	-3.18	-2.24	
	LS Mean	Ixekizumab Q4W	21	-3.76	0.234	-4.24	-3.27	
	LS Mean Difference	Ixekizumab Q4W - Adalimumab		-1.05	0.287	-1.65	-0.45	0.0016
	Hedges' g	Ixekizumab Q4W - Adalimumab		-0.90	0.301	-1.49	-0.31	

KI: Konfidenzintervall; SE: Standardfehler.

Tabelle 4-122 (Anhang): Veränderung der BSA ggü. Baseline (Ps In-Label Population, MMRM)

			n	Estimate	SE	95% KI		p-Wert
Wo 24	LS Mean	Adalimumab	27	-3.14	0.888	-4.96	-1.31	
	LS Mean	Ixekizumab Q4W	21	-5.67	0.944	-7.62	-3.73	
	LS Mean Difference	Ixekizumab Q4W - Adalimumab		-2.54	1.233	-5.09	0.01	0.0512
	Hedges' g	Ixekizumab Q4W - Adalimumab		-0.56	0.292	-1.13	0.02	

KI: Konfidenzintervall; SE: Standardfehler.

Tabelle 4-123 (Anhang): Veränderung des NAPSI Score ggü. Baseline (Nail Ps In-Label Population, MMRM)

			n	Estimate	SE	95% KI		p-Wert
Wo 24	LS Mean	Adalimumab	34	-10.66	1.656	-13.97	-7.35	
	LS Mean	Ixekizumab Q4W	24	-10.78	1.759	-14.30	-7.26	
	LS Mean Difference	Ixekizumab Q4W - Adalimumab		-0.12	2.003	-4.13	3.90	0.9533
	Hedges' g	Ixekizumab Q4W - Adalimumab		-0.01	0.263	-0.53	0.50	

KI: Konfidenzintervall; SE: Standardfehler.

Tabelle 4-124 (Anhang): Veränderung des DLQI Symptome und Befinden ggü. Baseline (Ps In-Label Population, MMRM)

			n	Estimate	SE	95% KI		p-Wert
Wo 24	LS Mean	Adalimumab	25	-1.05	0.244	-1.54	-0.56	
	LS Mean	Ixekizumab Q4W	21	-1.49	0.230	-1.96	-1.03	
	LS Mean Difference	Ixekizumab Q4W - Adalimumab		-0.44	0.272	-0.99	0.11	0.1113
	Hedges' g	Ixekizumab Q4W - Adalimumab		-0.38	0.294	-0.95	0.20	

KI: Konfidenzintervall; SE: Standardfehler.

Tabelle 4-125 (Anhang): Veränderung des DLQI Tägliche Aktivitäten ggü. Baseline (Ps In-Label Population, MMRM)

			n	Estimate	SE	95% KI		p-Wert
Wo 24	LS Mean	Adalimumab	25	-0.77	0.191	-1.15	-0.38	
	LS Mean	Ixekizumab Q4W	21	-1.01	0.181	-1.38	-0.65	
	LS Mean Difference	Ixekizumab Q4W - Adalimumab		-0.25	0.216	-0.68	0.19	0.2594
	Hedges' g	Ixekizumab Q4W - Adalimumab		-0.27	0.292	-0.84	0.30	

KI: Konfidenzintervall; SE: Standardfehler.

Tabelle 4-126 (Anhang): Veränderung des DLQI Freizeit ggü. Baseline (Ps In-Label Population, MMRM)

			n	Estimate	SE	95% KI		p-Wert
Wo 24	LS Mean	Adalimumab	25	-0.65	0.156	-0.96	-0.33	
	LS Mean	Ixekizumab Q4W	21	-0.56	0.146	-0.85	-0.27	
	LS Mean Difference	Ixekizumab Q4W - Adalimumab		0.09	0.178	-0.27	0.45	0.6271
	Hedges' g	Ixekizumab Q4W - Adalimumab		0.12	0.291	-0.45	0.69	

KI: Konfidenzintervall; SE: Standardfehler.

Tabelle 4-127 (Anhang): Veränderung des DLQI Arbeit und Schule ggü. Baseline (Ps In-Label Population, MMRM)

			n	Estimate	SE	95% KI		p-Wert
Wo 24	LS Mean	Adalimumab	25	-0.23	0.095	-0.42	-0.03	
	LS Mean	Ixekizumab Q4W	21	-0.27	0.087	-0.45	-0.09	
	LS Mean Difference	Ixekizumab Q4W - Adalimumab		-0.04	0.103	-0.25	0.17	0.6753
	Hedges' g	Ixekizumab Q4W - Adalimumab		-0.10	0.291	-0.67	0.47	

KI: Konfidenzintervall; SE: Standardfehler.

Tabelle 4-128 (Anhang): Veränderung des DLQI Persönliche Beziehungen ggü. Baseline (Ps In-Label Population, MMRM)

			n	Estimate	SE	95% KI		p-Wert
Wo 24	LS Mean	Adalimumab	25	-0.27	0.106	-0.49	-0.06	
	LS Mean	Ixekizumab Q4W	21	-0.51	0.100	-0.71	-0.31	
	LS Mean Difference	Ixekizumab Q4W - Adalimumab		-0.24	0.117	-0.48	0.00	0.0504
	Hedges' g	Ixekizumab Q4W - Adalimumab		-0.47	0.295	-1.05	0.11	

KI: Konfidenzintervall; SE: Standardfehler.

Tabelle 4-129 (Anhang): Veränderung des DLQI Behandlung ggü. Baseline (Ps In-Label Population, MMRM)

			n	Estimate	SE	95% KI		p-Wert
Wo 24	LS Mean	Adalimumab	25	-0.33	0.100	-0.53	-0.13	
	LS Mean	Ixekizumab Q4W	21	-0.42	0.092	-0.60	-0.23	
	LS Mean Difference	Ixekizumab Q4W - Adalimumab		-0.09	0.110	-0.31	0.14	0.4335
	Hedges' g	Ixekizumab Q4W - Adalimumab		-0.18	0.292	-0.76	0.39	

KI: Konfidenzintervall; SE: Standardfehler.

Tabelle 4-130 (Anhang): Veränderung im DLQI Total Score ggü. Baseline (Ps In-Label Population, MMRM)

			n	Estimate	SE	95% KI		p-Wert
Wo 24	LS Mean	Adalimumab	25	-3.15	0.694	-4.55	-1.75	
	LS Mean	Ixekizumab Q4W	21	-4.27	0.650	-5.58	-2.95	
	LS Mean Difference	Ixekizumab Q4W - Adalimumab		-1.11	0.770	-2.67	0.44	0.1554
	Hedges' g	Ixekizumab Q4W - Adalimumab		-0.34	0.293	-0.91	0.24	

KI: Konfidenzintervall; SE: Standardfehler.

4.9 ITT In-Label Population

Tabelle 4-131 (Anhang): DAS28-CRP Score zu Baseline und Woche 24 (ITT In-Label Population, LOCF)

			Adalimumab (N=56) n (%)	Ixekizumab Q4W (N=51) n (%)
Baseline				
	nmiss		1 (1.8)	0
	Nx		55 (98.2)	51 (100)
		MW	4.8	4.8
		SD	0.95	1.05
Wo 24				
	nmiss		0	0
	Nx		56 (100)	51 (100)
		MW	3.0	2.7
		SD	1.38	0.99

MW: Mittelwert; Nx: Anzahl der Patienten mit Werten; nmiss: Anzahl der Patienten mit fehlenden Werten; SD: Standardabweichung.

Tabelle 4-132 (Anhang): Anzahl der druckschmerzhaften Gelenke (TJC) zu Baseline und Woche 24 (ITT In-Label Population, LOCF)

			Adalimumab (N=56) n (%)	Ixekizumab Q4W (N=51) n (%)
Baseline				
	nmiss		0	0
	Nx		56 (100)	51 (100)
		MW	17.5	19.0
		SD	12.88	13.10
Wo 24				
	nmiss		0	0
	Nx		56 (100)	51 (100)
		MW	8.8	6.1
		SD	11.11	7.26

MW: Mittelwert; Nx: Anzahl der Patienten mit Werten; nmiss: Anzahl der Patienten mit fehlenden Werten; SD: Standardabweichung.

Tabelle 4-133 (Anhang): Anzahl der geschwollenen Gelenke (SJC) zu Baseline und Woche 24 (ITT In-Label Population, LOCF)

			Adalimumab (N=56) n (%)	Ixekizumab Q4W (N=51) n (%)
Baseline				
	nmiss		0	0
	Nx		56 (100)	51 (100)
		MW	9.3	10.6
		SD	6.48	7.97
Wo 24				
	nmiss		0	0
	Nx		56 (100)	51 (100)
		MW	3.9	2.9
		SD	5.46	6.66

MW: Mittelwert; Nx: Anzahl der Patienten mit Werten; nmiss: Anzahl der Patienten mit fehlenden Werten; SD: Standardabweichung.

Tabelle 4-134 (Anhang): LEI Total Score zu Baseline und Woche 24 (ITT In-Label Population, LOCF)

			Adalimumab (N=56) n (%)	Ixekizumab Q4W (N=51) n (%)
Baseline				
	nmiss		0	0
	Nx		56 (100)	51 (100)
		MW	1.5	1.4
		SD	1.90	1.68
Wo 24				
	nmiss		0	0
	Nx		56 (100)	51 (100)
		MW	1.2	0.5
		SD	1.72	0.86

MW: Mittelwert; Nx: Anzahl der Patienten mit Werten; nmiss: Anzahl der Patienten mit fehlenden Werten; SD: Standardabweichung.
Patienten ohne Enthesitis zur jeweiligen Visite gingen mit dem Wert 0 in den Mittelwert ein.

Tabelle 4-135 (Anhang): LDI-B Total Score zu Baseline und Woche 24 (ITT In-Label Population, LOCF)

			Adalimumab (N=56) n (%)	Ixekizumab Q4W (N=51) n (%)
Baseline				
	nmiss		0	0
	Nx		56 (100)	51 (100)
		MW	14.8	23.5
		SD	43.10	57.01
Wo 24				
	nmiss		0	0
	Nx		56 (100)	51 (100)
		MW	0.7	1.0
		SD	2.99	4.29

MW: Mittelwert; Nx: Anzahl der Patienten mit Werten; nmiss: Anzahl der Patienten mit fehlenden Werten; SD: Standardabweichung.
Patienten ohne Daktylitis zur jeweiligen Visite gingen mit dem Wert 0 in den Mittelwert ein.

Tabelle 4-136 (Anhang): PAP VAS Score zu Baseline und Woche 24 (ITT In-Label Population, LOCF)

			Adalimumab (N=56) n (%)	Ixekizumab Q4W (N=51) n (%)
Baseline				
	nmiss		1 (1.8)	0
	Nx		55 (98.2)	51 (100)
		MW	57.3	53.3
		SD	20.33	20.73
Wo 24				
	nmiss		0	0
	Nx		56 (100)	51 (100)
		MW	27.9	24.9
		SD	24.68	20.32

MW: Mittelwert; Nx: Anzahl der Patienten mit Werten; nmiss: Anzahl der Patienten mit fehlenden Werten; SD: Standardabweichung.

Tabelle 4-137 (Anhang): Fatigue Severity NRS Score zu Baseline und Woche 24 (ITT In-Label Population, LOCF)

			Adalimumab (N=56) n (%)	Ixekizumab Q4W (N=51) n (%)
Baseline				
	nmiss		1 (1.8)	0
	Nx		55 (98.2)	51 (100)
		MW	5.1	5.5
		SD	2.64	2.39
Wo 24				
	nmiss		0	0
	Nx		56 (100)	51 (100)
		MW	3.9	3.8
		SD	2.32	2.42

MW: Mittelwert; Nx: Anzahl der Patienten mit Werten; nmiss: Anzahl der Patienten mit fehlenden Werten; SD: Standardabweichung.

Tabelle 4-138 (Anhang): HAQ-DI Score zu Baseline und Woche 24 (ITT In-Label Population, LOCF)

			Adalimumab (N=56) n (%)	Ixekizumab Q4W (N=51) n (%)
Baseline				
	nmiss		1 (1.8)	0
	Nx		55 (98.2)	51 (100)
		MW	1.2	1.2
		SD	0.59	0.57
Wo 24				
	nmiss		0	0
	Nx		56 (100)	51 (100)
		MW	0.8	0.8
		SD	0.63	0.61

MW: Mittelwert; Nx: Anzahl der Patienten mit Werten; nmiss: Anzahl der Patienten mit fehlenden Werten; SD: Standardabweichung.

Tabelle 4-139 (Anhang): PatGA VAS Score zu Baseline und Woche 24 (ITT In-Label Population, LOCF)

			Adalimumab (N=56) n (%)	Ixekizumab Q4W (N=51) n (%)
Baseline				
	nmiss		1 (1.8)	0
	Nx		55 (98.2)	51 (100)
		MW	58.8	57.5
		SD	20.19	21.40
Wo 24				
	nmiss		0	0
	Nx		56 (100)	51 (100)
		MW	27.8	22.4
		SD	24.09	19.52

MW: Mittelwert; Nx: Anzahl der Patienten mit Werten; nmiss: Anzahl der Patienten mit fehlenden Werten; SD: Standardabweichung.

Tabelle 4-140 (Anhang): PhVAS Score zu Baseline und Woche 24 (ITT In-Label Population, LOCF)

			Adalimumab (N=56) n (%)	Ixekizumab Q4W (N=51) n (%)
Baseline				
	nmiss		2 (3.6)	3 (5.9)
	Nx		54 (96.4)	48 (94.1)
		MW	55.3	52.6
		SD	19.21	19.43
Wo 24				
	nmiss		0	0
	Nx		56 (100)	51 (100)
		MW	22.7	19.4
		SD	19.34	17.21

MW: Mittelwert; Nx: Anzahl der Patienten mit Werten; nmiss: Anzahl der Patienten mit fehlenden Werten; SD: Standardabweichung.

Tabelle 4-141 (Anhang): CRP (mg/L) zu Baseline und Woche 24 (ITT In-Label Population, LOCF)

			Adalimumab (N=56) n (%)	Ixekizumab Q4W (N=51) n (%)
Baseline				
	nmiss		0	0
	Nx		56 (100)	51 (100)
		MW	11.9	10.7
		SD	12.63	10.54
Wo 24				
	nmiss		0	0
	Nx		56 (100)	51 (100)
		MW	7.0	5.1
		SD	16.81	5.37

MW: Mittelwert; Nx: Anzahl der Patienten mit Werten; nmiss: Anzahl der Patienten mit fehlenden Werten; SD: Standardabweichung.

Tabelle 4-142 (Anhang): BASDAI zu Baseline und Woche 24 (ITT In-Label Population, LOCF)

			Adalimumab (N=56) n (%)	Ixekizumab Q4W (N=51) n (%)
Baseline				
	nmiss		1 (1.8)	0
	Nx		55 (98.2)	51 (100)
		MW	5.3	5.4
		SD	2.15	1.81
Wo 24				
	nmiss		0	0
	Nx		56 (100)	51 (100)
		MW	3.5	3.2
		SD	2.26	1.95

MW: Mittelwert; Nx: Anzahl der Patienten mit Werten; nmiss: Anzahl der Patienten mit fehlenden Werten; SD: Standardabweichung.

Tabelle 4-143 (Anhang): PASI Score zu Baseline und Woche 24 (ITT In-Label Population, LOCF)

			Adalimumab (N=56) n (%)	Ixekizumab Q4W (N=51) n (%)
Baseline				
	nmiss		3 (5.4)	7 (13.7)
	Nx		53 (94.6)	44 (86.3)
		MW	2.6	3.3
		SD	2.38	2.48
Wo 24				
	nmiss		0	1 (2.0)
	Nx		56 (100)	50 (98.0)
		MW	1.0	0.3
		SD	1.29	0.56

MW: Mittelwert; Nx: Anzahl der Patienten mit Werten; nmiss: Anzahl der Patienten mit fehlenden Werten; SD: Standardabweichung.
Patienten mit BSA < 3,0% zur jeweiligen Visite gingen mit dem Wert 0 in den Mittelwert ein.

Tabelle 4-144 (Anhang): BSA zu Baseline und Woche 24 (ITT In-Label Population, LOCF)

			Adalimumab (N=56) n (%)	Ixekizumab Q4W (N=51) n (%)
Baseline				
	nmiss		5 (8.9)	7 (13.7)
	Nx		51 (91.1)	44 (86.3)
		MW	4.2	4.1
		SD	3.20	3.04
Wo 24				
	nmiss		2 (3.6)	1 (2.0)
	Nx		54 (96.4)	50 (98.0)
		MW	2.3	0.7
		SD	4.52	1.08

MW: Mittelwert; Nx: Anzahl der Patienten mit Werten; nmiss: Anzahl der Patienten mit fehlenden Werten; SD: Standardabweichung.

Tabelle 4-145 (Anhang): NAPSI zu Baseline und Woche 24 (ITT In-Label Population, LOCF)

			Adalimumab (N=56) n (%)	Ixekizumab Q4W (N=51) n (%)
Baseline				
	nmiss		0	0
	Nx		56 (100)	51 (100)
		MW	11.6	9.9
		SD	15.51	16.53
Wo 24				
	nmiss		0	0
	Nx		56 (100)	51 (100)
		MW	4.6	5.3
		SD	8.40	8.69

MW: Mittelwert; Nx: Anzahl der Patienten mit Werten; nmiss: Anzahl der Patienten mit fehlenden Werten; SD: Standardabweichung.
Patienten ohne psoriatische Nagelbeteiligung zur jeweiligen Visite gingen mit dem Wert 0 in den Mittelwert ein.

Tabelle 4-146 (Anhang): EQ-5D VAS zu Baseline und Woche 24 (ITT In-Label Population, LOCF)

			Adalimumab (N=56) n (%)	Ixekizumab Q4W (N=51) n (%)
Baseline				
	nmiss		1 (1.8)	1 (2.0)
	Nx		55 (98.2)	50 (98.0)
		MW	58.2	58.4
		SD	19.48	20.38
Wo 24				
	nmiss		0	0
	Nx		56 (100)	51 (100)
		MW	67.6	67.9
		SD	20.23	19.98

MW: Mittelwert; Nx: Anzahl der Patienten mit Werten; nmiss: Anzahl der Patienten mit fehlenden Werten; SD: Standardabweichung.

Tabelle 4-147 (Anhang): SF-36 Allgemeine Gesundheitswahrnehmung zu Baseline und Woche 24 (ITT In-Label Population, LOCF)

			Adalimumab (N=56) n (%)	Ixekizumab Q4W (N=51) n (%)
Baseline				
	nmiss		1 (1.8)	0
	Nx		55 (98.2)	51 (100)
		MW	14.1	14.2
		SD	3.74	3.38
Wo 24				
	nmiss		6 (10.7)	6 (11.8)
	Nx		50 (89.3)	45 (88.2)
		MW	16.3	16.1
		SD	3.82	3.52

MW: Mittelwert; Nx: Anzahl der Patienten mit Werten; nmiss: Anzahl der Patienten mit fehlenden Werten; SD: Standardabweichung.

Tabelle 4-148 (Anhang): SF-36 Emotionale Rollenfunktion zu Baseline und Woche 24 (ITT In-Label Population, LOCF)

			Adalimumab (N=56) n (%)	Ixekizumab Q4W (N=51) n (%)
Baseline				
	nmiss		1 (1.8)	0
	Nx		55 (98.2)	51 (100)
		MW	11.8	11.9
		SD	2.86	2.64
Wo 24				
	nmiss		6 (10.7)	6 (11.8)
	Nx		50 (89.3)	45 (88.2)
		MW	13.5	13.5
		SD	2.20	1.91

MW: Mittelwert; Nx: Anzahl der Patienten mit Werten; nmiss: Anzahl der Patienten mit fehlenden Werten; SD: Standardabweichung.

Tabelle 4-149 (Anhang): SF-36 Körperliche Funktionsfähigkeit zu Baseline und Woche 24 (ITT In-Label Population, LOCF)

			Adalimumab (N=56) n (%)	Ixekizumab Q4W (N=51) n (%)
Baseline				
	nmiss		1 (1.8)	0
	Nx		55 (98.2)	51 (100)
		MW	19.6	18.5
		SD	5.26	4.88
Wo 24				
	nmiss		6 (10.7)	6 (11.8)
	Nx		50 (89.3)	45 (88.2)
		MW	22.1	22.7
		SD	5.32	4.92

MW: Mittelwert; Nx: Anzahl der Patienten mit Werten; nmiss: Anzahl der Patienten mit fehlenden Werten; SD: Standardabweichung.

Tabelle 4-150 (Anhang): SF-36 Körperliche Rollenfunktion zu Baseline und Woche 24 (ITT In-Label Population, LOCF)

			Adalimumab (N=56) n (%)	Ixekizumab Q4W (N=51) n (%)
Baseline				
	nmiss		1 (1.8)	0
	Nx		55 (98.2)	51 (100)
		MW	11.4	11.3
		SD	3.97	4.27
Wo 24				
	nmiss		6 (10.7)	6 (11.8)
	Nx		50 (89.3)	45 (88.2)
		MW	13.7	14.4
		SD	3.98	4.03

MW: Mittelwert; Nx: Anzahl der Patienten mit Werten; nmiss: Anzahl der Patienten mit fehlenden Werten; SD: Standardabweichung.

Tabelle 4-151 (Anhang): SF-36 Körperliche Schmerzen zu Baseline und Woche 24 (ITT In-Label Population, LOCF)

			Adalimumab (N=56) n (%)	Ixekizumab Q4W (N=51) n (%)
Baseline				
	N		56	51
	nmiss		1 (1.8)	0
	Nx		55 (98.2)	51 (100)
		MW	6.1	6.0
		SD	1.83	1.94
Wo 24				
	N		56	51
	nmiss		6 (10.7)	6 (11.8)
	Nx		50 (89.3)	45 (88.2)
		MW	7.8	8.0
		SD	2.14	2.03

MW: Mittelwert; Nx: Anzahl der Patienten mit Werten; nmiss: Anzahl der Patienten mit fehlenden Werten; SD: Standardabweichung.

Tabelle 4-152 (Anhang): SF-36 Psychisches Wohlbefinden zu Baseline und Woche 24 (ITT In-Label Population, LOCF)

			Adalimumab (N=56) n (%)	Ixekizumab Q4W (N=51) n (%)
Baseline				
	nmiss		1 (1.8)	0
	Nx		55 (98.2)	51 (100)
		MW	17.9	18.0
		SD	4.16	4.44
Wo 24				
	nmiss		6 (10.7)	6 (11.8)
	Nx		50 (89.3)	45 (88.2)
		MW	19.8	20.1
		SD	3.40	2.83

MW: Mittelwert; Nx: Anzahl der Patienten mit Werten; nmiss: Anzahl der Patienten mit fehlenden Werten; SD: Standardabweichung.

Tabelle 4-153 (Anhang): SF-36 Soziale Funktionsfähigkeit zu Baseline und Woche 24 (ITT In-Label Population, LOCF)

			Adalimumab (N=56) n (%)	Ixekizumab Q4W (N=51) n (%)
Baseline				
	nmiss		1 (1.8)	0
	Nx		55 (98.2)	51 (100)
		MW	7.2	7.4
		SD	2.10	2.01
Wo 24				
	nmiss		6 (10.7)	6 (11.8)
	Nx		50 (89.3)	45 (88.2)
		MW	8.5	8.6
		SD	1.53	1.40

MW: Mittelwert; Nx: Anzahl der Patienten mit Werten; nmiss: Anzahl der Patienten mit fehlenden Werten; SD: Standardabweichung.

Tabelle 4-154 (Anhang): SF-36 Vitalität zu Baseline und Woche 24 (ITT In-Label Population, LOCF)

			Adalimumab (N=56) n (%)	Ixekizumab Q4W (N=51) n (%)
Baseline				
	nmiss		1 (1.8)	0
	Nx		55 (98.2)	51 (100)
		MW	10.7	10.8
		SD	3.58	3.45
Wo 24				
	nmiss		6 (10.7)	6 (11.8)
	Nx		50 (89.3)	45 (88.2)
		MW	12.8	13.0
		SD	3.38	3.99

MW: Mittelwert; Nx: Anzahl der Patienten mit Werten; nmiss: Anzahl der Patienten mit fehlenden Werten; SD: Standardabweichung.

Tabelle 4-155 (Anhang): SF-36 PCS zu Baseline und Woche 24 (ITT In-Label Population, LOCF)

			Adalimumab (N=56) n (%)	Ixekizumab Q4W (N=51) n (%)
Baseline				
	nmiss		1 (1.8)	0
	Nx		55 (98.2)	51 (100)
		MW	34.2	33.0
		SD	9.37	10.02
Wo 24				
	nmiss		0	0
	Nx		56 (100)	51 (100)
		MW	38.8	40.2
		SD	10.57	9.44

MW: Mittelwert; Nx: Anzahl der Patienten mit Werten; nmiss: Anzahl der Patienten mit fehlenden Werten; SD: Standardabweichung.

Tabelle 4-156 (Anhang): SF-36 MCS zu Baseline und Woche 24 (ITT In-Label Population, LOCF)

			Adalimumab (N=56) n (%)	Ixekizumab Q4W (N=51) n (%)
Baseline				
	nmiss		1 (1.8)	0
	Nx		55 (98.2)	51 (100)
		MW	46.5	47.7
		SD	11.25	12.28
Wo 24				
	nmiss		0	0
	Nx		56 (100)	51 (100)
		MW	52.1	51.5
		SD	8.86	8.70

MW: Mittelwert; Nx: Anzahl der Patienten mit Werten; nmiss: Anzahl der Patienten mit fehlenden Werten; SD: Standardabweichung.

Tabelle 4-157 (Anhang): DLQI Symptome und Wohlbefinden zu Baseline und Woche 24 (ITT In-Label Population, LOCF)

			Adalimumab (N=56) n (%)	Ixekizumab Q4W (N=51) n (%)
Baseline				
	nmiss		1 (1.8)	0
	Nx		55 (98.2)	51 (100)
		MW	1.8	1.6
		SD	1.35	1.34
Wo 24				
	nmiss		1 (1.8)	5 (9.8)
	Nx		55 (98.2)	46 (90.2)
		MW	1.1	0.8
		SD	0.99	1.09

MW: Mittelwert; Nx: Anzahl der Patienten mit Werten; nmiss: Anzahl der Patienten mit fehlenden Werten; SD: Standardabweichung.

Tabelle 4-158 (Anhang): DLQI Tägliche Aktivitäten zu Baseline und Woche 24 (ITT In-Label Population, LOCF)

			Adalimumab (N=56) n (%)	Ixekizumab Q4W (N=51) n (%)
Baseline				
	nmiss		1 (1.8)	0
	Nx		55 (98.2)	51 (100)
		MW	0.8	0.9
		SD	1.27	1.11
Wo 24				
	nmiss		1 (1.8)	5 (9.8)
	Nx		55 (98.2)	46 (90.2)
		MW	0.4	0.3
		SD	0.83	0.70

MW: Mittelwert; Nx: Anzahl der Patienten mit Werten; nmiss: Anzahl der Patienten mit fehlenden Werten; SD: Standardabweichung.

Tabelle 4-159 (Anhang): DLQI Freizeit zu Baseline und Woche 24 (ITT In-Label Population, LOCF)

			Adalimumab (N=56) n (%)	Ixekizumab Q4W (N=51) n (%)
Baseline				
	nmiss		1 (1.8)	0
	Nx		55 (98.2)	51 (100)
		MW	0.6	0.6
		SD	1.07	1.00
Wo 24				
	nmiss		1 (1.8)	5 (9.8)
	Nx		55 (98.2)	46 (90.2)
		MW	0.2	0.3
		SD	0.47	0.81

MW: Mittelwert; Nx: Anzahl der Patienten mit Werten; nmiss: Anzahl der Patienten mit fehlenden Werten; SD: Standardabweichung.

Tabelle 4-160 (Anhang): DLQI Arbeit und Schule zu Baseline und Woche 24 (ITT In-Label Population, LOCF)

			Adalimumab (N=56) n (%)	Ixekizumab Q4W (N=51) n (%)
Baseline				
	nmiss		1 (1.8)	0
	Nx		55 (98.2)	51 (100)
		MW	0.3	0.2
		SD	0.56	0.54
Wo 24				
	nmiss		1 (1.8)	5 (9.8)
	Nx		55 (98.2)	46 (90.2)
		MW	0.2	0.1
		SD	0.61	0.50

MW: Mittelwert; Nx: Anzahl der Patienten mit Werten; nmiss: Anzahl der Patienten mit fehlenden Werten; SD: Standardabweichung.

Tabelle 4-161 (Anhang): DLQI Persönliche Beziehungen zu Baseline und Woche 24 (ITT In-Label Population, LOCF)

			Adalimumab (N=56) n (%)	Ixekizumab Q4W (N=51) n (%)
Baseline				
	nmiss		1 (1.8)	0
	Nx		55 (98.2)	51 (100)
		MW	0.5	0.4
		SD	1.03	0.72
Wo 24				
	nmiss		1 (1.8)	5 (9.8)
	Nx		55 (98.2)	46 (90.2)
		MW	0.2	0
		SD	0.58	0.15

MW: Mittelwert; Nx: Anzahl der Patienten mit Werten; nmiss: Anzahl der Patienten mit fehlenden Werten; SD: Standardabweichung.

Tabelle 4-162 (Anhang): DLQI Behandlung zu Baseline und Woche 24 (ITT In-Label Population, LOCF)

			Adalimumab (N=56) n (%)	Ixekizumab Q4W (N=51) n (%)
Baseline				
	nmiss		1 (1.8)	0
	Nx		55 (98.2)	51 (100)
		MW	0.4	0.4
		SD	0.52	0.63
Wo 24				
	nmiss		1 (1.8)	5 (9.8)
	Nx		55 (98.2)	46 (90.2)
		MW	0.1	0.1
		SD	0.36	0.34

MW: Mittelwert; Nx: Anzahl der Patienten mit Werten; nmiss: Anzahl der Patienten mit fehlenden Werten; SD: Standardabweichung.

Tabelle 4-163 (Anhang): DLQI Total Score zu Baseline und Woche 24 (ITT In-Label Population, LOCF)

			Adalimumab (N=56) n (%)	Ixekizumab Q4W (N=51) n (%)
Baseline				
	nmiss		1 (1.8)	0
	Nx		55 (98.2)	51 (100)
		MW	4.3	4.1
		SD	4.65	3.96
Wo 24				
	nmiss		1 (1.8)	5 (9.8)
	Nx		55 (98.2)	46 (90.2)
		MW	2.2	1.7
		SD	2.89	2.68

MW: Mittelwert; Nx: Anzahl der Patienten mit Werten; nmiss: Anzahl der Patienten mit fehlenden Werten; SD: Standardabweichung.

Tabelle 4-164 (Anhang): Veränderung des LEI Total Scores ggü. Baseline (ITT In-Label Population, MMRM)

			n	Estimate	SE	95% KI		p-Wert
Wo 24	LS Mean	Adalimumab	50	-0.29	0.195	-0.68	0.09	
	LS Mean	Ixekizumab Q4W	47	-0.97	0.193	-1.36	-0.59	
	LS Mean Difference	Ixekizumab Q4W - Adalimumab		-0.68	0.236	-1.15	-0.21	0.0049
	Hedges' g	Ixekizumab Q4W - Adalimumab		-0.50	0.205	-0.90	-0.10	

KI: Konfidenzintervall; SE: Standardfehler.
Patienten ohne Enthesitis zu Baseline oder Woche 24 wurden mit dem Wert 0 imputiert.

Tabelle 4-165 (Anhang): Veränderung des HAQ-DI Scores ggü. Baseline (ITT In-Label Population, MMRM)

			n	Estimate	SE	95% KI		p-Wert
Wo 24	LS Mean	Adalimumab	48	-0.44	0.065	-0.57	-0.31	
	LS Mean	Ixekizumab Q4W	45	-0.39	0.067	-0.52	-0.26	
	LS Mean Difference	Ixekizumab Q4W - Adalimumab		0.05	0.085	-0.12	0.22	0.5565
	Hedges' g	Ixekizumab Q4W - Adalimumab		0.11	0.206	-0.29	0.51	

KI: Konfidenzintervall; SE: Standardfehler.

Tabelle 4-166 (Anhang): Veränderung des PhGA VAS Scores ggü. Baseline (ITT In-Label Population, MMRM)

			n	Estimate	SE	95% KI		p-Wert
Wo 24	LS Mean	Adalimumab	46	-33.71	2.780	-39.24	-28.18	
	LS Mean	Ixekizumab Q4W	41	-37.38	2.874	-43.10	-31.66	
	LS Mean Difference	Ixekizumab Q4W - Adalimumab		-3.67	3.577	-10.81	3.47	0.3087
	Hedges' g	Ixekizumab Q4W - Adalimumab		-0.20	0.213	-0.61	0.22	

KI: Konfidenzintervall; SE: Standardfehler.

Tabelle 4-167 (Anhang): Veränderung in CRP ggü. Baseline (ITT In-Label Population, MMRM)

			n	Estimate	SE	95% KI		p-Wert
Wo 24	LS Mean	Adalimumab	47	-4.76	2.096	-8.96	-0.55	
	LS Mean	Ixekizumab Q4W	45	-5.50	2.183	-9.88	-1.11	
	LS Mean Difference	Ixekizumab Q4W - Adalimumab		-0.74	2.994	-6.76	5.28	0.8059
	Hedges' g	Ixekizumab Q4W - Adalimumab		-0.05	0.207	-0.46	0.35	

KI: Konfidenzintervall; SE: Standardfehler.

Tabelle 4-168 (Anhang): Veränderung des PASI Scores ggü. Baseline (ITT In-Label Population, MMRM)

			n	Estimate	SE	95% KI		p-Wert
Wo 24	LS Mean	Adalimumab	47	-1.94	0.159	-2.26	-1.63	
	LS Mean	Ixekizumab Q4W	39	-2.90	0.171	-3.24	-2.56	
	LS Mean Difference	Ixekizumab Q4W - Adalimumab		-0.96	0.212	-1.39	-0.53	<.0001
	Hedges' g	Ixekizumab Q4W - Adalimumab		-0.88	0.225	-1.32	-0.44	

KI: Konfidenzintervall; SE: Standardfehler.
Patienten ohne Psoriasis zu Baseline oder zu Woche 24 wurden mit dem Wert 0 imputiert.

Tabelle 4-169 (Anhang): Veränderung der BSA ggü. Baseline (ITT In-Label Population, MMRM)

			n	Estimate	SE	95% KI		p-Wert
Wo 24	LS Mean	Adalimumab	45	-1.90	0.533	-2.97	-0.84	
	LS Mean	Ixekizumab Q4W	39	-3.55	0.568	-4.69	-2.42	
	LS Mean Difference	Ixekizumab Q4W - Adalimumab		-1.65	0.750	-3.15	-0.15	0.0321
	Hedges' g	Ixekizumab Q4W - Adalimumab		-0.46	0.220	-0.89	-0.03	

KI: Konfidenzintervall; SE: Standardfehler.

Tabelle 4-170 (Anhang): Veränderung des SF-36 Allgemeine Gesundheitswahrnehmnung ggü. Baseline (ITT In-Label Population, MMRM)

			n	Estimate	SE	95% KI		p-Wert
Wo 24	LS Mean	Adalimumab	49	2.34	0.497	1.36	3.33	
	LS Mean	Ixekizumab Q4W	45	2.02	0.500	1.03	3.01	
	LS Mean Difference	Ixekizumab Q4W - Adalimumab		-0.32	0.598	-1.51	0.87	0.5927
	Hedges' g	Ixekizumab Q4W - Adalimumab		-0.09	0.205	-0.49	0.31	

KI: Konfidenzintervall; SE: Standardfehler.

Tabelle 4-171 (Anhang): Veränderung des SF-36 Emotionale Rollenfunktion ggü. Baseline (ITT In-Label Population, MMRM)

			n	Estimate	SE	95% KI		p-Wert
Wo 24	LS Mean	Adalimumab	49	1.61	0.266	1.08	2.14	
	LS Mean	Ixekizumab Q4W	45	1.62	0.266	1.09	2.15	
	LS Mean Difference	Ixekizumab Q4W - Adalimumab		0.01	0.324	-0.63	0.65	0.9751
	Hedges' g	Ixekizumab Q4W - Adalimumab		0.01	0.205	-0.40	0.41	

KI: Konfidenzintervall; SE: Standardfehler.

Tabelle 4-172 (Anhang): Veränderung des SF-36 Körperliche Funktionsfähigkeit ggü. Baseline (ITT In-Label Population, MMRM)

			n	Estimate	SE	95% KI		p-Wert
Wo 24	LS Mean	Adalimumab	49	2.37	0.661	1.06	3.68	
	LS Mean	Ixekizumab Q4W	45	3.73	0.667	2.40	5.05	
	LS Mean Difference	Ixekizumab Q4W - Adalimumab		1.35	0.810	-0.26	2.96	0.0986
	Hedges' g	Ixekizumab Q4W - Adalimumab		0.29	0.206	-0.11	0.70	

KI: Konfidenzintervall; SE: Standardfehler.

Tabelle 4-173 (Anhang): Veränderung des SF-36 Körperliche Rollenfunktion ggü. Baseline (ITT In-Label Population, MMRM)

			n	Estimate	SE	95% KI		p-Wert
Wo 24	LS Mean	Adalimumab	49	2.46	0.557	1.35	3.56	
	LS Mean	Ixekizumab Q4W	45	3.20	0.561	2.08	4.31	
	LS Mean Difference	Ixekizumab Q4W - Adalimumab		0.74	0.679	-0.61	2.09	0.2776
	Hedges' g	Ixekizumab Q4W - Adalimumab		0.19	0.205	-0.21	0.59	

KI: Konfidenzintervall; SE: Standardfehler.

Tabelle 4-174 (Anhang): Veränderung des SF-36 Körperliche Schmerzen ggü. Baseline (ITT In-Label Population, MMRM)

			n	Estimate	SE	95% KI		p-Wert
Wo 24	LS Mean	Adalimumab	49	1.74	0.329	1.09	2.39	
	LS Mean	Ixekizumab Q4W	45	2.02	0.333	1.36	2.68	
	LS Mean Difference	Ixekizumab Q4W - Adalimumab		0.28	0.407	-0.53	1.09	0.4951
	Hedges' g	Ixekizumab Q4W - Adalimumab		0.12	0.205	-0.28	0.52	

KI: Konfidenzintervall; SE: Standardfehler.

Tabelle 4-175 (Anhang): Veränderung des SF-36 Psychisches Wohlbefinden ggü. Baseline (ITT In-Label Population, MMRM)

			n	Estimate	SE	95% KI		p-Wert
Wo 24	LS Mean	Adalimumab	49	2.17	0.485	1.21	3.14	
	LS Mean	Ixekizumab Q4W	45	2.37	0.490	1.39	3.34	
	LS Mean Difference	Ixekizumab Q4W - Adalimumab		0.19	0.592	-0.98	1.37	0.7469
	Hedges' g	Ixekizumab Q4W - Adalimumab		0.06	0.205	-0.34	0.46	

KI: Konfidenzintervall; SE: Standardfehler.

Tabelle 4-176 (Anhang): Veränderung des SF-36 Soziale Funktionsfähigkeit ggü. Baseline (ITT In-Label Population, MMRM)

			n	Estimate	SE	95% KI		p-Wert
Wo 24	LS Mean	Adalimumab	49	1.33	0.215	0.91	1.76	
	LS Mean	Ixekizumab Q4W	45	1.38	0.215	0.95	1.81	
	LS Mean Difference	Ixekizumab Q4W - Adalimumab		0.05	0.259	-0.47	0.56	0.8573
	Hedges' g	Ixekizumab Q4W - Adalimumab		0.03	0.205	-0.37	0.43	

KI: Konfidenzintervall; SE: Standardfehler.

Tabelle 4-177 (Anhang): Veränderung des SF-36 Vitalität ggü. Baseline (ITT In-Label Population, MMRM)

			n	Estimate	SE	95% KI		p-Wert
Wo 24	LS Mean	Adalimumab	49	1.79	0.537	0.72	2.85	
	LS Mean	Ixekizumab Q4W	45	1.95	0.546	0.86	3.03	
	LS Mean Difference	Ixekizumab Q4W - Adalimumab		0.16	0.670	-1.17	1.49	0.8135
	Hedges' g	Ixekizumab Q4W - Adalimumab		0.04	0.205	-0.36	0.44	

KI: Konfidenzintervall; SE: Standardfehler.

Tabelle 4-178 (Anhang): Veränderung des SF-36 PCS Scores ggü. Baseline (ITT In-Label Population, MMRM)

			n	Estimate	SE	95% KI		p-Wert
Wo 24	**LS Mean**	**Adalimumab**	**48**	**5.67**	**1.313**	**3.07**	**8.28**	
	LS Mean	**Ixekizumab Q4W**	**45**	**7.40**	**1.317**	**4.79**	**10.01**	
	LS Mean Difference	**Ixekizumab Q4W - Adalimumab**		**1.73**	**1.591**	**-1.43**	**4.89**	**0.2810**
	Hedges' g	**Ixekizumab Q4W -**		**0.19**	**0.206**	**-0.21**	**0.60**	

KI: Konfidenzintervall; SE: Standardfehler.

Tabelle 4-179 (Anhang): Veränderung des SF-36 MCS Scores ggü. Baseline (ITT In-Label Population, MMRM)

			n	Estimate	SE	95% KI		p-Wert
Wo 24	LS Mean	Adalimumab	48	5.92	1.242	3.45	8.38	
	LS Mean	Ixekizumab Q4W	45	5.56	1.247	3.09	8.04	
	LS Mean Difference	Ixekizumab Q4W - Adalimumab		-0.35	1.502	-3.33	2.63	0.8155
	Hedges' g	Ixekizumab Q4W - Adalimumab		-0.04	0.206	-0.44	0.36	

KI: Konfidenzintervall; SE: Standardfehler.

Tabelle 4-180 (Anhang): Veränderung des DLQI Symptome und Befinden ggü. Baseline (ITT In-Label Population, MMRM)

			n	Estimate	SE	95% KI		p-Wert
Wo 24	LS Mean	Adalimumab	48	-0.63	0.155	-0.94	-0.32	
	LS Mean	Ixekizumab Q4W	44	-0.98	0.155	-1.29	-0.67	
	LS Mean Difference	Ixekizumab Q4W - Adalimumab		-0.35	0.183	-0.72	0.01	0.0566
	Hedges' g	Ixekizumab Q4W - Adalimumab		-0.33	0.208	-0.74	0.08	

KI: Konfidenzintervall; SE: Standardfehler.

Tabelle 4-181 (Anhang): Veränderung des DLQI Tägliche Aktivitäten ggü. Baseline (ITT In-Label Population, MMRM)

			n	Estimate	SE	95% KI		p-Wert
Wo 24	LS Mean	Adalimumab	48	-0.59	0.114	-0.82	-0.37	
	LS Mean	Ixekizumab Q4W	44	-0.67	0.115	-0.90	-0.45	
	LS Mean Difference	Ixekizumab Q4W - Adalimumab		-0.08	0.136	-0.35	0.19	0.5597
	Hedges' g	Ixekizumab Q4W - Adalimumab		-0.10	0.207	-0.51	0.30	

KI: Konfidenzintervall; SE: Standardfehler.

Tabelle 4-182 (Anhang): Veränderung des DLQI Freizeit ggü. Baseline (ITT In-Label Population, MMRM)

			n	Estimate	SE	95% KI		p-Wert
Wo 24	LS Mean	Adalimumab	48	-0.55	0.103	-0.75	-0.34	
	LS Mean	Ixekizumab Q4W	44	-0.41	0.103	-0.62	-0.21	
	LS Mean Difference	Ixekizumab Q4W - Adalimumab		0.13	0.127	-0.12	0.39	0.2941
	Hedges' g	Ixekizumab Q4W - Adalimumab		0.19	0.207	-0.22	0.60	

KI: Konfidenzintervall; SE: Standardfehler.

Tabelle 4-183 (Anhang): Veränderung des DLQI Arbeit und Schule ggü. Baseline (ITT In-Label Population, MMRM)

			n	Estimate	SE	95% KI		p-Wert
Wo 24	LS Mean	Adalimumab	48	-0.14	0.086	-0.31	0.03	
	LS Mean	Ixekizumab Q4W	44	-0.15	0.087	-0.32	0.03	
	LS Mean Difference	Ixekizumab Q4W - Adalimumab		-0.00	0.107	-0.21	0.21	0.9907
	Hedges' g	Ixekizumab Q4W - Adalimumab		-0.00	0.207	-0.41	0.40	

KI: Konfidenzintervall; SE: Standardfehler.

Tabelle 4-184 (Anhang): Veränderung des DLQI Persönliche Beziehungen ggü. Baseline (ITT In-Label Population, MMRM)

			n	Estimate	SE	95% KI		p-Wert
Wo 24	LS Mean	Adalimumab	48	-0.30	0.052	-0.40	-0.19	
	LS Mean	Ixekizumab Q4W	44	-0.40	0.053	-0.50	-0.29	
	LS Mean Difference	Ixekizumab Q4W - Adalimumab		-0.10	0.061	-0.22	0.02	0.1126
	Hedges' g	Ixekizumab Q4W - Adalimumab		-0.27	0.208	-0.68	0.13	

KI: Konfidenzintervall; SE: Standardfehler.

Tabelle 4-185 (Anhang): Veränderung des DLQI Behandlung ggü. Baseline (ITT In-Label Population, MMRM)

			n	Estimate	SE	95% KI		p-Wert
Wo 24	LS Mean	Adalimumab	48	-0.30	0.052	-0.40	-0.19	
	LS Mean	Ixekizumab Q4W	44	-0.29	0.052	-0.40	-0.19	
	LS Mean Difference	Ixekizumab Q4W - Adalimumab		0.00	0.062	-0.12	0.13	0.9763
	Hedges' g	Ixekizumab Q4W - Adalimumab		0.01	0.207	-0.40	0.41	

KI: Konfidenzintervall; SE: Standardfehler.

Tabelle 4-186 (Anhang): Veränderung im DLQI Total Score ggü. Baseline (ITT In-Label Population, MMRM)

			n	Estimate	SE	95% KI		p-Wert
Wo 24	LS Mean	Adalimumab	48	-2.49	0.385	-3.26	-1.73	
	LS Mean	Ixekizumab Q4W	44	-2.89	0.386	-3.65	-2.12	
	LS Mean Difference	Ixekizumab Q4W - Adalimumab		-0.40	0.456	-1.30	0.51	0.3881
	Hedges' g	Ixekizumab Q4W - Adalimumab		-0.15	0.207	-0.56	0.26	

KI: Konfidenzintervall; SE: Standardfehler.

4.10 Safety In-Label Population

Tabelle 4-187 (Anhang): Anteil der Patienten mit unerwünschten Ereignissen nach SOC (≥ 2,0% in jeglichem Behandlungsarm) (Safety In-Label Population)

Anzahl der Patienten *a	Adalimumab (N=56) n (%)	Ixekizumab Q4W (N=51) n (%)
SOC		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	6 (10.7)	17 (33.3)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	13 (23.2)	12 (23.5)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	7 (12.5)	8 (15.7)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	8 (14.3)	5 (9.8)
Erkrankungen des Nervensystems	5 (8.9)	4 (7.8)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	4 (7.1)	4 (7.8)
Herzerkrankungen	0	3 (5.9)
Untersuchungen	7 (12.5)	3 (5.9)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	5 (8.9)	2 (3.9)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	3 (5.4)	2 (3.9)

Erkrankungen des Immunsystems	1	(1.8)	2	(3.9)
Psychiatrische Erkrankungen	1	(1.8)	2	(3.9)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	4	(7.1)	1	(2.0)
Leber- und Gallenerkrankungen	3	(5.4)	1	(2.0)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	3	(5.4)	1	(2.0)
Gefäßerkrankungen	3	(5.4)	1	(2.0)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	2	(3.6)	1	(2.0)

*a - Patienten können in mehr als einer SOC Kategorie gezählt werden.
Reihenfolge in absteigender Reihenfolge der Häufigkeit des Auftretens im Ixekizumab Q4W-Arm.