

Dokumentvorlage, Version vom 21.02.2019

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Ixekizumab (Taltz[®])

Lilly Deutschland GmbH

Modul 4 A

Aktive axiale Spondyloarthritis

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 23.07.2020

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	4
Abbildungsverzeichnis	8
Abkürzungsverzeichnis	9
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	13
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	14
4.2 Methodik.....	28
4.2.1 Fragestellung.....	28
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.....	29
4.2.3 Informationsbeschaffung.....	34
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	35
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche.....	35
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	36
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA.....	37
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien.....	39
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	39
4.2.5 Informationssynthese und -analyse.....	41
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien.....	41
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	42
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	52
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen.....	53
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	53
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche.....	54
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen.....	57
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	57
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	57
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	57
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	59
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	61
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.....	62
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	63
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	64
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen.....	64
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	85
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	87
4.3.1.3.1 Todesfälle – RCT.....	87
4.3.1.3.2 ASAS40/20-Ansprechen – RCT.....	92
4.3.1.3.3 BASDAI – RCT.....	97

ASDAS-Ansprechen < 1,3/< 2,1 – RCT.....	102
4.3.1.3.4 BASFI-Veränderung – RCT	107
4.3.1.3.5 EQ-5D-5L VAS – RCT.....	111
4.3.1.3.6 Fatigue NRS-Veränderung– RCT.....	115
4.3.1.3.7 SF-36-Veränderung – RCT.....	119
4.3.1.3.8 ASAS HI-Veränderung– RCT	124
4.3.1.3.9 UE – RCT.....	128
4.3.1.3.10 Subgruppenanalysen – RCT.....	137
4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT	140
4.3.2 Weitere Unterlagen.....	141
4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	141
4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	141
4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	141
4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	142
4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	142
4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	145
4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT...	145
4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien.....	145
4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	145
4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	145
4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	146
4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien....	147
4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	148
4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien	148
4.3.2.3 Weitere Untersuchungen.....	148
4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	148
4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen	149
4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	149
4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen	149
4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	150
4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen.....	150
4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	151
4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	151
4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	151
4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	153
4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	154
4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	154
4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	154
4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	154
4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten	154

4.6 Referenzliste.....	156
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche	161
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	165
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....	167
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken).....	168
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT	180
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten	183

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Teilpopulationen und zugehörige ZVT.....	15
Tabelle 4-2: Übersicht der pivotalen Studien von Ixekizumab für die aktive axSpA.....	19
Tabelle 4-3: Zusammenfassung der Ergebnisse der COAST-Studien (Woche 16).....	21
Tabelle 4-4: Teilpopulationen und zugehörige ZVT.....	29
Tabelle 4-5: Prädefinierte Ein- und Ausschlusskriterien für die Studie zur Teilpopulation a1)	30
Tabelle 4-6: Prädefinierte Ein- und Ausschlusskriterien für die Studie zur Teilpopulation a2)	31
Tabelle 4-7: Prädefinierte Ein- und Ausschlusskriterien für die Studie zur Teilpopulation b).....	32
Tabelle 4-8: Übersicht der patientenrelevanten Endpunkte der Studien COAST-V, COAST-W, COAST-X	44
Tabelle 4-9: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	58
Tabelle 4-10: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	59
Tabelle 4-11: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	62
Tabelle 4-12: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	63
Tabelle 4-13: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	64
Tabelle 4-14: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	65
Tabelle 4-15: Wesentliche Ein- und Ausschlusskriterien der Studie COAST-V.....	70
Tabelle 4-16: Wesentliche Ein- und Ausschlusskriterien der Studie COAST-W.....	73
Tabelle 4-17: Wesentliche Ein- und Ausschlusskriterien der Studie COAST-X.....	75
Tabelle 4-18: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	76
Tabelle 4-19: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (demografische und krankheitsspezifische Charakteristika der Patienten aus COAST-V) [9].....	77
Tabelle 4-20: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (demografische und krankheitsspezifische Charakteristika der Patienten aus COAST-W) [7].....	79

Tabelle 4-21: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (demografische und krankheitsspezifische Charakteristika der Patienten aus COAST-X) [14].....	82
Tabelle 4-22: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	85
Tabelle 4-23: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	87
Tabelle 4-24: Operationalisierung von Todesfällen.....	90
Tabelle 4-25: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Todesfälle in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	90
Tabelle 4-26: Ergebnisse für Todesfälle bis Woche 16 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	91
Tabelle 4-27: Operationalisierung von ASAS40/20-Ansprechen.....	92
Tabelle 4-28: Bewertung des Verzerrungspotenzials für ASAS40/20-Ansprechen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	92
Tabelle 4-29: Ergebnisse für ASAS40-Ansprechen in Woche 16 gegenüber Baseline aus den COAST-Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	94
Tabelle 4-30: Ergebnisse für ASAS20-Ansprechen in Woche 16 gegenüber Baseline aus den COAST-Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	95
Tabelle 4-31: Operationalisierung von BASDAI.....	97
Tabelle 4-32: Bewertung des Verzerrungspotenzials für BASDAI in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	97
Tabelle 4-33: Ergebnisse für BASDAI50-Ansprechen in Woche 16 aus den COAST-Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	99
Tabelle 4-34: Ergebnisse für Veränderung des BASDAI in Woche 16 gegenüber Baseline aus den COAST-Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	100
Tabelle 4-35: Operationalisierung von ASDAS-Ansprechen < 1,3/< 2,1.....	102
Tabelle 4-36: Bewertung des Verzerrungspotenzials für das ASDAS-Ansprechen < 1,3/< 2,1 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	102
Tabelle 4-37: Ergebnisse für ASDAS-Ansprechen < 1,3 in Woche 16 aus COAST-V mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	104
Tabelle 4-38: Ergebnisse für ASDAS-Ansprechen< 2,1 in Woche 16 aus den COAST-Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	105
Tabelle 4-39: Operationalisierung von BASFI-Veränderung	107
Tabelle 4 40: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die BASFI-Veränderung in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	107
Tabelle 4-41: Ergebnisse für die BASFI-Veränderung in Woche 16 gegenüber Baseline aus den COAST-Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	109
Tabelle 4-42: Operationalisierung von EQ-5D-5L VAS-Veränderung	111

Tabelle 4-43: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die EQ-5D-5L VAS-Veränderung in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	111
Tabelle 4-44: Ergebnisse für die EQ-5D-5L VAS-Veränderung in Woche 16 gegenüber Baseline aus den COAST-Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	113
Tabelle 4-45: Operationalisierung von Fatigue NRS-Veränderung.....	115
Tabelle 4-46: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Fatigue NRS-Veränderung in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	115
Tabelle 4-47: Ergebnisse für die Fatigue NRS-Veränderung in Woche 16 gegenüber Baseline aus den COAST-Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	117
Tabelle 4-48: Operationalisierung von SF-36-Veränderung.....	119
Tabelle 4-49: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die SF-36-Veränderung in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	119
Tabelle 4-50: Ergebnisse für die SF-36-Veränderung in Woche 16 gegenüber Baseline aus den COAST-Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	121
Tabelle 4-51: Operationalisierung von ASAS HI-Veränderung	124
Tabelle 4-52: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die ASAS HI-Veränderung in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	124
Tabelle 4-53: Ergebnisse für die ASAS HI-Veränderung in Woche 16 gegenüber Baseline aus den COAST-Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	126
Tabelle 4-54: Operationalisierung von UE	128
Tabelle 4-55: Bewertung des Verzerrungspotenzials für UE in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	128
Tabelle 4-56: Ergebnisse für UE in Woche 16 aus COAST-V mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	130
Tabelle 4-57: Ergebnisse für UE in Woche 16 aus COAST-W mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	132
Tabelle 4-58: Ergebnisse für UE in Woche 16 aus COAST-X mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	134
Tabelle 4-59 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen.....	138
Tabelle 4-60: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator>.....	138
Tabelle 4-61: Liste der Studien zum medizinischen Nutzen.....	140
Tabelle 4-62: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	142
Tabelle 4-63: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	142
Tabelle 4-64: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	143
Tabelle 4-65: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	143
Tabelle 4-66: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	144

Tabelle 4-67: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	146
Tabelle 4-68: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien	146
Tabelle 4-69: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	147
Tabelle 4-70: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	147
Tabelle 4-71: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen ...	149
Tabelle 4-72: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....	150
Tabelle 4-73: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	153
Tabelle 4-74 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie <Studienbezeichnung> ...	180
Tabelle 4-75 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie COAST-V	184
Tabelle 4-76 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie COAST-W	187
Tabelle 4-77 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie COAST-X	190

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	61
Abbildung 4-2: Design der Studie COAST-V	70
Abbildung 4-3: Design der Studie COAST-W	72
Abbildung 4-4: Design der Studie COAST-X	74

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AESI	unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (Adverse Event of Special Interest)
ALT	Alanin-Aminotransferase
AMIS	Arzneimittel-Informationssystem
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ANCOVA	Kovarianzanalyse
AS	ankylosierende Spondylitis
ASAS	Assessment of Spondyloarthritis International Society
ASAS HI	ASAS Health Index
ASAS40/20	Verbesserung des ASAS um mindestens 40/20%
ASDAS	Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index
AST	Aspartat-Aminotransferase
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
axSpA	axiale Spondyloarthritis
BASDAI	Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index
BASFI	Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index
bDMARD	biologische krankheitsmodifizierende Antirheumatika (biological Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs)
BMI	Body Mass Index
bzw.	Beziehungsweise
c(s)DMARD	konventionelle (synthetische) krankheitsmodifizierende Antirheumatika (conventional [synthetic] Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs)
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CRP	C-reaktives Protein
CSP	Studienprotokoll (Clinical Study Protocol)
CSR	Studienbericht (Clinical Study Report)
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
d.h.	das heißt
DGRh	Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation

EMA	Europäische Arzneimittel Agentur (European Medicines Agency)
EQ-5D-5L	EuroQol-5 Dimension-5 Level version
ETV	Studienvisite bei frühzeitigem Beenden der Studie (Early Termination Visit)
EU-CTR	EU Clinical Trials Register
HLA-B27	Humanes Leukozytenantigen-B27
hsCRP	hochsensitives C-reaktives Protein
ICF	International Classification of Functioning, Disability and Health (Internationale Klassifikation der Funktionsfähigkeit, Behinderung und Gesundheit)
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
IL-17i	Interleukin-17-Inhibitor
inkl.	Inklusive
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention to Treat
IWRS	Interactive Web Response System
IXE	Ixekizumab
kg	Kilogramm
KI	Konfidenzintervall
L	Liter
LS	Least Squares
LV	letzte Studienvisite (Last Visit)
m ²	Quadratmeter
max	Maximum
mBOCF	Modified Baseline Observation Carried Forward
MCS	Mental Component Summary
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
mg	Milligramm
min	Minimum
mm	Millimeter
MMRM	Gemischtes Modell für wiederholte Messungen (Mixed Model for Repeated Measures)
MRT	Magnetresonanztomographie
MTC	Mixed Treatment Comparison

MW	Mittelwert
MWD	Mittelwertdifferenz
n.b.	nicht berechenbar
nr-axSpA	nicht-röntgenologische axiale Spondyloarthritis
NRI	Non-Responder Imputation
NRS	Numeric Rating Scale (numerische Rating Skala)
NSAID	Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drug
NSAR	nicht-steroidales Antirheumatikum (deutsches Synonym zu Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drug)
PCS	Physical Component Summary
PT	Preferred Term nach MedDRA
pU	pharmazeutischer Unternehmer
Q2/4W	einmal alle 2/4 Wochen
r-axSpA	röntgenologische axiale Spondyloarthritis
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)
s.c.	Subkutan
SD	Standardabweichung (Standard Deviation)
SE	Standardfehler (Standard Error)
SF-36	Short Form-36
SGB	Sozialgesetzbuch
SMQs	Standardized MedDRA Queries
SOC	System Organ Class nach MedDRA
SpA	Spondyloarthritis/Spondylarthritiden
SPARCC	Spondyloarthritis Research Consortium of Canada
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TEAE	Treatment Emergent Adverse Event (unter der Therapie auftretendes unerwünschtes Ereignis)
TNFi	Tumornekrosefaktor-alpha-Inhibitor
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
UE	unerwünschtes Ereignis

USA	Vereinigte Staaten von Amerika (United States of America)
VAS	Visual Analog Scale (visuelle Analogskala)
VerfO	Verfahrensordnung
vs.	Versus
WHO	World Health Organization
z.B.	zum Beispiel
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

Das vorliegende Dossier bezieht sich auf die Indikationserweiterung „axiale Spondyloarthritis“ für Ixekizumab (IXE), spezifisch:

a) ankylosierende Spondylitis (AS; auch röntgenologische axiale Spondyloarthritis [r-axSpA] oder Morbus Bechterew)

Ixekizumab ist angezeigt für die Behandlung erwachsener Patienten mit aktiver röntgenologischer axialer Spondyloarthritis, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben.

b) nicht-röntgenologische axSpA (nr-axSpA)

Ixekizumab ist angezeigt für die Behandlung erwachsener Patienten mit aktiver nicht-röntgenologischer axialer Spondyloarthritis mit objektiven Anzeichen einer Entzündung, nachgewiesen durch erhöhtes C-reaktives Protein (CRP) und/oder Magnetresonanztomographie (MRT), die unzureichend auf nicht-steroidale Antirheumatika (NSAR) angesprochen haben.

Beide Teilanwendungsgebiete werden in der aktuellen Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie (DGRh) unter entzündlich rheumatischen Erkrankungen der Wirbelsäule, den Spondyloarthritiden (SpA), geführt. Dabei werden die unterschiedlichen Formen nach ihrem röntgenologischen Befund unterteilt. Die axSpA umfasst die röntgenologisch nachweisbare Form (r-axSpA), gleichzusetzen mit den Begriffen Morbus Bechterew bzw. AS und im vorliegenden Dossier der Teilpopulation a) entsprechend, sowie die nicht-röntgenologische Form (nr-axSpA), welche der Teilpopulation b) entspricht. Im Folgenden wird die Bezeichnung AS durchweg für die r-axSpA verwendet.

Die Zielpopulation der Indikation wurde entsprechend der Vorgehensweise des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) in folgende drei Teilpopulationen aufgeteilt:

Tabelle 4-1: Teilpopulationen und zugehörige ZVT

Teilpopulation gemäß G-BA	ZVT gemäß Festlegung des G-BA
<p>Teilpopulation a): Erwachsene mit aktiver AS,</p> <p>a1) die unzureichend auf eine Behandlung mit NSAR angesprochen haben oder die eine Unverträglichkeit gegenüber NSAR aufweisen.</p> <p>a2) die unzureichend auf eine vorhergehende Therapie mit biologischen Antirheumatika angesprochen haben.</p>	<p>a1) ein TNFi (Etanercept oder Adalimumab oder Infliximab oder Golimumab oder Certolizumab pegol)</p> <p>a2) der Wechsel auf einen anderen TNFi (Etanercept oder Adalimumab oder Infliximab oder Golimumab oder Certolizumab pegol) oder ein Interleukin-17-Inhibitor (IL-17i) (Secukinumab)</p>
<p>Teilpopulation b) Erwachsene mit aktiver axSpA ohne röntgenologischen Nachweis einer AS, aber mit objektiven Anzeichen der Entzündung, die unzureichend auf eine Behandlung mit NSAR angesprochen haben oder die eine Unverträglichkeit gegenüber NSAR aufweisen.</p>	<p>b) ein TNFi (Etanercept oder Adalimumab oder Golimumab oder Certolizumab pegol)</p>
<p>Abkürzungen: AS: ankylosierende Spondylitis; axSpA: axiale Spondyloarthritis; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; IL-17i: Interleukin-17-Inhibitor; NSAR: nicht-steroidale Antirheumatika; TNFi: Tumornekrosefaktor-alpha-Inhibitor; ZVT: zweckmäßige Vergleichstherapie.</p>	

Ziel des vorliegenden Moduls 4A ist die Darstellung des medizinischen Nutzens und Bewertung des Zusatznutzens von Ixekizumab (Intervention) zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit aktiver axSpA gegenüber der vom G-BA festgelegten ZVT.

Datenquellen

Die bibliographische Literaturrecherche erfolgte in folgenden Datenbanken:

- 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 bestand für die Datenbanken MEDLINE[®] und EMBASE[®] aus drei Bausteinen (Intervention, Indikation und Studientyp). Für die Datenbank CENTRAL wurde die Suche nur basierend auf der Intervention und der Indikation durchgeführt.

Die systematische Suche nach relevanten Studien umfasste die Studienregister/Studienergebnisdatenbanken clinicaltrials.gov, International Clinical Trials Registry Search Platform (ICTRP), EU Clinical Trials Register (EU-CTR), das Clinical Data

Suchportal der Europäischen Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency, EMA) sowie das Arzneimittel-Informationssystem (AMIS). Die Suchstrategie richtete sich nach der Syntax und den Optionen der jeweiligen Suchoberfläche.

Zusätzlich wurde auf der Homepage des G-BA zu den in diesem Dossier dargestellten Studien und dem Wirkstoff Ixekizumab eine Suche durchgeführt. Die Suche erfolgte am 25.05.2020 ohne zeitliche Einschränkung. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie wurde nicht vorgenommen.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Patientenpopulation (Indikation)

Für die frühe Nutzenbewertung wurden im Einklang mit dem Wortlaut des Zulassungstexts nur solche Studien als geeignet betrachtet, deren Population Patienten mit aktiver axSpA umfasste. Damit gehören sowohl Patienten im Stadium der nr-axSpA als auch Patienten im Stadium AS zur Studienpopulation.

Intervention

Für die frühe Nutzenbewertung wurden nur solche Studien als adäquat betrachtet, in denen Ixekizumab im Einklang mit den Angaben der Fachinformation verabreicht wurde. Die empfohlene Dosis für Patienten mit axSpA beträgt gemäß Fachinformation 160 mg (zwei 80 mg Injektionen) mittels subkutaner Injektion in Woche 0, gefolgt von 80 mg alle vier Wochen (Q4W).

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die ZVT für alle drei Teilpopulationen umfasst jeweils Arzneistoffe aus der Gruppe der Tumornekrosefaktor-alpha-Inhibitoren (TNFi) und für Teilpopulation a2) zusätzlich IL-17i.

Endpunkte (Zielgrößen)

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

Für die vorliegende Nutzenbewertung wurden daher nur Studien mit Endpunkten herangezogen, die gemäß der Einschätzung des pharmazeutischen Unternehmers (pU) und des bisherigen Vorgehens bei Nutzenbewertungen seitens des G-BA die Anforderungen an das Kriterium der Patientenrelevanz erfüllen. Es wurden also nur solche Studien berücksichtigt, welche Ergebnisse bezüglich mindestens eines patientenrelevanten Endpunkts zu den Zielgrößen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogener Lebensqualität sowie Sicherheit berichten.

Studiendesign

Unter der Voraussetzung einer methodisch adäquaten Planung und einer qualitativ adäquaten Durchführung liefern randomisierte, kontrollierte Studien (Randomized Controlled Trials,

RCT) bei der Bewertung medikamentöser und nichtmedikamentöser Interventionen Ergebnisse mit der höchsten Ergebnissicherheit. In der vorliegenden Nutzenbewertung wurden deshalb nur Studien dieses Typs berücksichtigt.

Studiendauer

Gemäß G-BA ist aufgrund des chronischen Verlaufs und der Schwere der Erkrankung bei der betrachteten Patientenpopulation eine Studiendauer von mindestens 24 Wochen im Interventions- und aktiven Kontrollarm erforderlich.

Publikationstyp

Publikationen, die keine hinreichenden Informationen zur Beurteilung der Methodik/Ergebnisse liefern, wurden von der frühen Nutzenbewertung ausgeschlossen.

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

Die in diesem Dossier vorgelegten Daten zur Darstellung des medizinischen Nutzens von Ixekizumab für die Teilpopulationen a1) und a2) (abgebildet in der COAST-V bzw. COAST-W Studie) wurden auf Basis der Angaben in den Publikationen und in den Clinical Study Reports (CSRs) zusammengestellt. Für die Teilpopulation b) bildeten die Publikation und der CSR der Studie COAST-X die Grundlage.

Die nachfolgend gelisteten Endpunkte lassen grundsätzlich eine Bewertung der klinisch relevanten Behandlungseffekte für die betroffenen Patienten zu und werden in dem vorliegenden Modul 4A herangezogen, um den medizinischen Nutzen von Ixekizumab darzustellen.

Mortalität

- Todesfälle

Morbidität

- Assessment of Spondyloarthritis International Society 40/20 (ASAS40/20)-Ansprechen
- Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI)-Veränderung und BASDAI50-Ansprechen
- Ankylosing Spondylitis Disease Activity (ASDAS)-Ansprechen < 1,3 / < 2,1
- Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index (BASFI)-Veränderung
- EuroQol-5 Dimension-5 Level (EQ-5D-5L) Visual Analog Scale (VAS)-Veränderung
- Fatigue Numeric Rating Scale (NRS)-Veränderung

Lebensqualität

- Short Form-36 (SF-36)-Veränderung (Physical Component Summary [PCS] und Mental Component Summary [MCS])
- Assessment of Spondyloarthritis International Society Health Index (ASAS HI)-Veränderung

Sicherheit

- Unerwünschte Ereignisse (UE)
- Schwerwiegende UE (SUE)
- Therapieabbrüche aufgrund von UE
- UE von besonderem Interesse (Adverse Event of Special Interest, AESI)

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Für die Bewertung des Zusatznutzens konnten keine relevanten Studien identifiziert werden, da die Kriterien im Hinblick auf die ZVT und/oder auf die erforderliche Studiendauer nicht erfüllt waren. Um den medizinischen Nutzen von Ixekizumab in der vorliegenden Indikation aufzuzeigen, sollen im Folgenden dennoch die drei pivotalen Phase 3-Studien des COAST-Studienprogramms für Patienten mit aktiver axSpA vorgestellt werden.

Tabelle 4-2: Übersicht der pivotalen Studien von Ixekizumab für die aktive axSpA

Studie	Studienziel	Design	Zuordnung Teilpopulation
COAST-V (IIF-MC-RHBV) NCT02696785	Wirksamkeit und Sicherheit von Ixekizumab bei bDMARD-naiven Patienten mit AS Prim. Endpunkt: ASAS40-Ansprechen in Woche 16	Multizentrische, randomisierte, doppelblinde, aktivkontrollierte (Adalimumab) und Placebo-kontrollierte Studie von 52 Wochen Dauer ^a Intervention: Ixekizumab 80 mg Q2W oder 80 mg Q4W oder Adalimumab 40 mg Q2W oder Placebo mittels subkutaner Injektion	Teilpopulation a1)
COAST-W (IIF-MC-RHBW) NCT02696798	Wirksamkeit und Sicherheit von Ixekizumab bei TNFi-vorbehandelten Patienten mit AS Prim. Endpunkt: ASAS40-Ansprechen in Woche 16	Multizentrische, randomisierte, doppelblinde Placebo-kontrollierte Studie von 52 Wochen Dauer ^b Intervention: Ixekizumab 80 mg Q2W oder 80 mg Q4W oder Placebo mittels subkutaner Injektion	Teilpopulation a2)
COAST-X (IIF-MC-RHBX) NCT02757352	Wirksamkeit und Sicherheit von Ixekizumab bei bDMARD-naiven Patienten mit nr-axSpA Prim. Endpunkt: ASAS40-Ansprechen in Woche 16	Multizentrische, randomisierte, doppelblinde Placebo-kontrollierte Studie von 52 Wochen Dauer ^c Intervention: Ixekizumab 80 mg Q2W oder 80 mg Q4W oder Placebo mittels subkutaner Injektion	Teilpopulation b)
<p>Abkürzungen: AS: ankylosierende Spondylitis; ASAS40: Assessment of Spondyloarthritis International Society 40; bDMARD: biologische krankheitsmodifizierende Antirheumatika (biological Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs); mg: Milligramm; nr-axSpA: nicht-röntgenologische axiale Spondyloarthritis; Q2/4W: einmal alle 2/4 Wochen; TNFi: Tumornekrosefaktor-alpha-Inhibitor.</p> <p>^a Doppelblinde, aktivkontrollierte und Placebo-kontrollierte Phase bis Woche 16.</p> <p>^b Doppelblinde, Placebo-kontrollierte Phase bis Woche 16.</p> <p>^c Wechsel der Behandlung nach 16 Wochen möglich.</p>			

Die COAST-V und COAST-W Studien schlossen jeweils Patienten mit AS ein. Die Studien unterscheiden sich hinsichtlich der Vorbehandlung mit biologischen krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (biological Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs, bDMARD): in COAST-V wurden bDMARD-naive und in COAST-W TNFi-vorbehandelte Patienten eingeschlossen. Eine weitere Studie (COAST-X) untersuchte Patienten mit nr-axSpA, welche bDMARD-naiv waren. Demnach bildet jede Studie eine durch den G-BA definierte Teilpopulation ab: COAST-V entspricht der Teilpopulation a1), COAST-W entspricht Teilpopulation a2), und Teilpopulation b) wird durch die Patienten in der COAST-X repräsentiert.

Die COAST-V und -W Studien waren jeweils bis Woche 16 Placebo-kontrolliert und doppelblind über den gesamten Studienzeitraum von 52 Wochen. Die Studie COAST-V enthielt zusätzlich einen Adalimumab-Referenzarm bis Woche 16. Der Adalimumab-Arm der

Studie COAST-V diente allein als aktive Referenz in der Studie zum Vergleich mit Placebo während der verblindeten Behandlungsperiode. Von Woche 16 bis 52 schloss sich in der COAST-V und in der COAST-W Studie eine doppelblinde Verlängerungsphase an, in der alle Patienten Ixekizumab Q2W oder Q4W erhielten. Die COAST-X hatte eine doppelblinde und Placebo-kontrollierte Studiendauer von 52 Wochen.

Im Folgenden werden ausschließlich die Ergebnisse des IXE Q4W-Arms beschrieben, welcher dem Dosierungsschema gemäß Zulassung entspricht. Auf die Darstellung des nicht von der Zulassung umfassten IXE Q2W-Arms wird in dem vorliegenden Nutzendossier verzichtet.

Als primärer Endpunkt war in den Studien COAST-V und -W das ASAS40-Ansprechen in Woche 16 definiert. Bei ASAS40 handelt es sich um einen etablierten Index, der vier vom Patienten zu bewertende Domänen umfasst. Gemäß den Anforderungen der europäischen Zulassungsbehörde (EMA) war für die COAST-X Studie der primäre Endpunkt ebenfalls das ASAS40-Ansprechen in Woche 16. Für die Zulassung in den Vereinigten Staaten von Amerika (United States of America, USA) wurde die Auswertung des ASAS40-Ansprechens zu Woche 52 gefordert.

Als sekundärer Endpunkt wurde die Krankheitsaktivität mittels BASDAI-Fragebogen erfasst. Es wurden das BASDAI50-Ansprechen, bei dem eine 50%ige Verbesserung als Responsekriterium erfüllt sein musste, sowie die BASDAI-Veränderung analysiert.

Weitere sekundäre Endpunkte waren die Beurteilung der Krankheitsaktivität mittels ASDAS-Ansprechen sowie der Veränderung des BASFI als Funktionsindex. Über die Veränderung der VAS des EQ-5D-5L wurde der Gesundheitszustand der Patienten erfasst. Da Fatigue eines der Leitsymptome der axSpA darstellt, wurde dieses Symptom über die Veränderung der Fatigue NRS erhoben. Alle diese Endpunkte lassen sich der Zielgröße Morbidität zuordnen.

Instrumente zur Messung der Lebensqualität umfassten den krankheitsspezifischen ASAS HI sowie die PCS und die MCS des generischen SF-36-Fragebogens. Für alle drei Studien war Woche 16 als Zeitpunkt der primären Analyse vorgesehen. Die Ergebnisse werden entsprechend in dem vorliegenden Dossier dargestellt.

In allen drei Studien gehörte die Bewertung der Sicherheit zu den definierten Studienzielen. Es wurden alle UE für die Sicherheitspopulation über die gesamte Studiendauer erfasst und berichtet. Diese werden im Folgenden bis zu Woche 16 dargestellt.

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

Tabelle 4-3: Zusammenfassung der Ergebnisse der COAST-Studien (Woche 16)

Zielgröße Endpunkt IXE 80 mg s.c. Q4W vs. Placebo	COAST-V (N = 81 vs. N = 87 ^a)	COAST-W (N = 114 vs. N = 104)	COAST-X (N = 96 vs. N = 105 ^a)	Medizinischer Nutzen
Mortalität				
Todesfälle	Es traten keine Todesfälle in den Behandlungsarmen IXE Q4W, Placebo oder Adalimumab bis zur Woche 16 auf.			Kein Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.
Morbidität				
ASAS40-Ansprechen: OR [95% KI] p-Wert ^b	4,45 [2,20; 9,03] < 0,001	2,41 [1,17; 4,95] 0,017	2,36 [1,23; 4,51] 0,009	Signifikant stärkere Reduktion der Krankheitsaktivität unter IXE im Vergleich zu Placebo.
ASAS20-Ansprechen: OR [95% KI] p-Wert ^b	2,78 [1,48; 5,24] 0,001	2,20 [1,26; 3,84] 0,006	1,82 [1,04; 3,21] 0,037	
BASDAI50-Ansprechen: OR [95% KI] p-Wert ^b	3,74 [1,82; 7,70] < 0,001	2,65 [1,21; 5,84] 0,015	2,72 [1,35; 5,47] 0,005	Signifikant stärkere Reduktion der Krankheitsaktivität unter IXE im Vergleich zu Placebo.
BASDAI-Veränderung: Δ LS Mean (SE) [95% KI] p-Wert ^c	-1,54 (0,309) [-2,14; -0,93] < 0,001	-1,24 (0,291) [-1,81; -0,67] < 0,001	-0,67 (0,308) [-1,28; -0,06] 0,031	
ASDAS < 1,3-Ansprechen: OR [95% KI] p-Wert ^b	8,03 [1,75; 36,83] 0,007	–	–	Signifikant höherer Anteil an Patienten in Remission bzw. mit niedriger Krankheitsaktivität unter IXE im Vergleich zu Placebo.
ASDAS < 2,1-Ansprechen: OR [95% KI] p-Wert ^b	5,44 [2,50; 11,84] < 0,001	4,22 [1,50; 11,86] 0,006	2,73 [1,30; 5,76] 0,008	
BASFI-Veränderung: Δ LS Mean (SE) [95% KI] p-Wert ^c	-1,22 (0,307) [-1,83; -0,62] < 0,001	-1,05 (0,295) [-1,63; -0,47] < 0,001	-0,67 (0,325) [-1,31; -0,03] 0,040	Signifikant größere Verbesserung der Funktionsfähigkeit unter IXE im Vergleich zu Placebo.

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

Zielgröße Endpunkt IXE 80 mg s.c. Q4W vs. Placebo	COAST-V (N = 81 vs. N = 87 ^a)	COAST-W (N = 114 vs. N = 104)	COAST-X (N = 96 vs. N = 105 ^a)	Medizinischer Nutzen
EQ-5D-5L VAS-Veränderung: Δ LS Mean (SE) [95% KI] p-Wert ^d	10,2 (3,03) [4,2; 16,1] < 0,001	7,1 (2,91) [1,4; 12,9] 0,014	7,2 (2,98) [1,3; 13,0] 0,017	Signifikant größere Verbesserung des Gesundheitsstatus unter IXE im Vergleich zu Placebo.
Fatigue NRS-Veränderung: Δ LS Mean (SE) [95% KI] p-Wert ^c	-1,0 (0,33) [-1,7; -0,4] 0,002	-1,2 (0,33) [-1,9; -0,6] < 0,001	-0,8 (0,34) [-1,4; -0,1] 0,024	Signifikant stärkere Reduktion von Fatigue unter IXE im Vergleich zu Placebo.
Lebensqualität				
SF-36 PCS-Veränderung: Δ LS Mean (SE) [95% KI] p-Wert ^c	4,05 (1,07) [1,94; 6,16] < 0,001	5,21 (1,11) [3,02; 7,41] < 0,001	2,85 (1,14) [0,61; 5,09] 0,013	Signifikant größere Verbesserung der körperlichen Gesundheit unter IXE im Vergleich zu Placebo.
SF-36 MCS-Veränderung: Δ LS Mean (SE) [95% KI] p-Wert ^c	0,63 (1,20) [-1,74; 2,99] 0,602	0,77 (1,29) [-1,76; 3,30] 0,550	1,09 (1,16) [-1,20; 3,37] 0,350	Kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.
ASAS HI-Veränderung: Δ LS Mean (SE) [95% KI] p-Wert ^c	-1,11 (0,428) [-1,95; -0,27] 0,010	-1,03 (0,460) [-1,94; -0,13] 0,026	-0,83 (0,434) [-1,68; 0,02] 0,057	Signifikant größere Verbesserung der Lebensqualität unter IXE im Vergleich zu Placebo.
Sicherheit				
UE: IXE; Placebo, n (%) p-Wert ^e	34 (42,0); 34 (39,5) 0,755	73 (64,0); 51 (49,0) 0,029	52 (54,2); 51 (49,0) 0,482	Keine statistische Signifikanz für einen der Behandlungsarme in den Studien COAST-V und COAST-X. Signifikant höherer Anteil an
SUE: IXE; Placebo, n (%) p-Wert ^e	1 (1,2); 0 (0) 0,485	4 (3,5); 5 (4,8) 0,740	0 (0); 1 (1) > 0,999	

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

Zielgröße Endpunkt IXE 80 mg s.c. Q4W vs. Placebo	COAST-V (N = 81 vs. N = 87 ^a)	COAST-W (N = 114 vs. N = 104)	COAST-X (N = 96 vs. N = 105 ^a)	Medizinischer Nutzen
Therapieabbruch aufgrund von UE: IXE; Placebo, n (%) p-Wert ^e	0 (0); 0 (0) n.b.	10 (8,8); 2 (1,9) 0,036	0 (0); 2 (1,9) 0,498	Patienten mit UE und Therapieabbrüchen aufgrund von UE unter IXE im Vergleich zu Placebo in der COAST-W-Studie.
Häufige UE nach PT ^f IXE; Placebo, n (%) p-Wert ^e	Nasopharyngitis 6 (7); 6 (7) > 0,999 Infektion der oberen Atemwege 7 (9); 4 (4,7) 0,436	Infektion der oberen Atemwege 9 (7,9); 3 (2,9) 0,140	Nasopharyngitis 18 (19); 8 (8) 0,022 Reaktionen an der Injektionsstelle 11 (11); 4 (4) 0,058 Kopfschmerzen 7 (7); 4 (4) 0,359 Hypertonie 6 (6); 3 (3) 0,317	Keine statistisch signifikanten Behandlungsarmunterschiede in den Studien COAST-V und COAST-W. In COAST-X lag ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von IXE bei Nasopharyngitis vor.
AESI ^g : IXE; Placebo, n (%) p-Wert ^e	Hinsichtlich der AESI lag kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen IXE und Placebo vor. Daher wird auf die Einzeldarstellung verzichtet.	Infektionen: 34 (29,8); 10 (9,6) < 0,001 Depressionen: 0 (0); 5 (4,8) 0,023	Hinsichtlich der AESI lag kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Ixekizumab und Placebo vor. Daher wird auf die Einzeldarstellung verzichtet.	Keine statistisch signifikanten Behandlungsarmunterschiede in den Studien COAST-V und COAST-X. In COAST-W lag ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von IXE bei Infektionen vor. Für Depressionen zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil im IXE Q4W-Arm.
Abkürzungen: AESI: Adverse Event of Special Interest; ASAS: Assessment of Spondyloarthritis International Society; ASAS HI: ASAS Health Index; ASAS20/40: Assessment of Spondyloarthritis International Society 20/40 Score; ASDAS: Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; BASDAI: Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; BASFI: Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index; CRP: C-reaktives Protein; EQ-5D-5L: EuroQol-5 Dimension-5 Level; IXE: Ixekizumab; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares; MCS: Mental Component Summary; MMRM: Modell für wiederholte Messungen (Mixed Model for Repeated Measures); MW: Mittelwert; N: Patienten in der ITT Population; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; n.b.: nicht				

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

Zielgröße Endpunkt IXE 80 mg s.c. Q4W vs. Placebo	COAST-V (N = 81 vs. N = 87 ^a)	COAST-W (N = 114 vs. N = 104)	COAST-X (N = 96 vs. N = 105 ^a)	Medizinischer Nutzen
<p>berechenbar; NRS: Numeric Rating Scale; PCS: Physical Component Summary; PT :Preferred Term; Q4W: einmal alle 4 Wochen; SD: Standardabweichung (Standard Deviation); SE: Standardfehler (Standard Error); SF-36: Short Form-36; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TNFi: Tumornekrosefaktor-alpha-Inhibitor; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: Visual Analog Scale; vs.: versus.</p> <p>^a Patientenzahl: COAST-V: Ein Patient wurde als „screening failure“ versehentlich eingeschlossen und randomisiert. Dieser Patient wurde beim 2. Studienbesuch ausgeschlossen und erhielt keine Dosis der Studienmedikation. Daher wurde dieser Patient in der Sicherheitspopulation nicht berücksichtigt. COAST-X: Ein Patient hat keine Studienmedikation erhalten und wurde daher in der Sicherheitspopulation nicht berücksichtigt</p> <p>^b Logistische Regressionsanalyse mit folgenden Faktoren bei den jeweiligen Studien: COAST-V: Behandlung, geographische Region und Baseline CRP-Status. COAST-W: Behandlung, geographische Region, Baseline CRP-Status, Anzahl der TNFi-Vorbehandlungen. COAST-X: Behandlung, geographische Region, Screening MRT/CRP-Status.</p> <p>^c MMRM Analyse mit festen Effekten bei den jeweiligen Studien: COAST-V: Behandlung, Region, Baseline CRP-Status, Wert zu Baseline, Studiervisite, Interaktion zwischen Wert zu Baseline und Studiervisite, Interaktion zwischen Behandlung und Studiervisite. COAST-W: Behandlung, Region, Baseline CRP-Status, Anzahl der TNFi-Vorbehandlungen, Wert zu Baseline, Studiervisite, Interaktion zwischen Wert zu Baseline und Studiervisite, Interaktion zwischen Behandlung und Studiervisite. COAST-X: Behandlung, Region, Screening MRT/CRP-Status, Wert zu Baseline, Studiervisite, Interaktion zwischen Wert zu Baseline und Studiervisite, Interaktion zwischen Behandlung und Studiervisite.</p> <p>^d ANCOVA Modell mit jeweils: COAST-V: Behandlung, Region, Baseline CRP-Status und Wert zu Baseline. COAST-W: Behandlung, Region, Baseline CRP-Status, Wert zu Baseline und Anzahl der TNFi-Vorbehandlungen. COAST-X: Behandlung, Region, Screening MRT/CRP-Status und Wert zu Baseline.</p> <p>^e Fisher's Exact Test.</p> <p>^f Häufige UE nach PT sind definiert als UE, die bei $\geq 5\%$ der Patienten im IXE Q4W-Arm auftreten.</p> <p>^g In der Zusammenfassung werden nur AESI dargestellt, bei denen es statistisch signifikante Behandlungsarmunterschiede gab.</p> <p>Quelle: [1], [2], [3]</p>				

Ixekizumab zeigte in allen drei Studien, und damit auch bei allen in diesem Dossier adressierten axSpA-Teilpopulationen, gegenüber Placebo statistisch signifikante Vorteile bezüglich der Endpunkte, die laut G-BA in dieser Indikation als patientenrelevant anzusehen sind: 1. Bewegungs-/Funktionseinschränkungen, 2. Schmerzen, 3. Fatigue, 4. Krankheitsaktivität (Remission, Response) sowie 5. extraskelettale Manifestation. Es konnte eine statistisch signifikant stärkere Reduktion der Krankheitsaktivität und damit eine signifikant größere Verbesserung des Gesundheitszustandes, gemessen mittels ASAS40- sowie ASAS20-Ansprechen in Woche 16, gezeigt werden. Die Krankheitsaktivität in Woche 16 – bestimmt über das BASDAI50-Ansprechen und die BASDAI-Veränderung – zeigte ebenfalls eine statistisch signifikante Reduktion zugunsten von Ixekizumab gegenüber Placebo. Es konnte ein statistisch signifikant höherer Anteil an Patienten unter Ixekizumab eine Remission (ASDAS-Ansprechen < 1,3) bzw. eine niedrige Krankheitsaktivität (ASDAS-Ansprechen < 2,1) erreichen als unter Placebo. Es zeigte sich beim BASFI eine statistisch signifikant größere Verbesserung der körperlichen Funktionsfähigkeit unter Ixekizumab im Vergleich zu Placebo. Mittels EQ-5D-5L VAS wurde in allen drei Studien eine signifikant größere Verbesserung des Gesundheitszustandes zugunsten von Ixekizumab gegenüber Placebo gemessen. Ebenfalls statistisch signifikante Ergebnisse zugunsten von Ixekizumab gegenüber Placebo wurden bei der Reduktion von Fatigue und der Verbesserung der Lebensqualität (gemessen mittels PCS des SF-36) in allen Studien beobachtet. Bei der Lebensqualität, gemessen anhand des ASAS HI, zeigte sich in den Studien COAST-V und COAST-W eine statistisch signifikante Verbesserung unter Ixekizumab im Vergleich zu Placebo.

Im Rahmen der Sicherheitsanalysen der COAST-Studien wurden in den jeweiligen Behandlungsarmen IXE Q4W, Placebo und Adalimumab (dieser Behandlungsarm wurde nur in der COAST-V Studie mitgeführt) bis zur Woche 16 keine Todesfälle berichtet. Hinsichtlich der Gesamtanzahl der Patienten mit UE, SUE und Therapieabbrüchen aufgrund von UE zeigte sich keine statistische Signifikanz für einen der Behandlungsarme in den Studien COAST-V und COAST-X. In der Studie COAST-W berichtete im IXE Q4W-Arm im Vergleich zum Placebo-Arm ein statistisch signifikant höherer Anteil von Patienten mindestens ein UE bzw. brach die Therapie aufgrund von UE ab. In Bezug auf häufige UEs nach Preferred Term (PT) zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen in den Studien COAST-V und COAST-W. In der Studie COAST-X lag ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von IXE Q4W gegenüber Placebo hinsichtlich der Nasopharyngitis vor, wobei die Ereignisse bezüglich des Schweregrades überwiegend als leicht eingestuft wurden.

Es lagen keine statistisch signifikanten Behandlungsarmunterschiede in den Studien COAST-V und COAST-X hinsichtlich der untersuchten AESI vor. In der COAST-W Studie zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Ixekizumab gegenüber Placebo bei Infektionen. Die Ereignisse wurden bezüglich des Schweregrades hauptsächlich als leicht bzw. moderat eingestuft. Für Depressionen zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil für IXE Q4W gegenüber Placebo.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Durch die systematische Recherche in bibliografischen Datenbanken und Studienregistern konnten keine relevanten Studien für die Bewertung des Zusatznutzens identifiziert werden, welche den Anforderungen des G-BA hinsichtlich ZVT und Studiendauer genügten. Damit ist der Zusatznutzen in der vorliegenden Indikation nicht belegt.

Basierend auf dem von der EMA bestätigten positiven Nutzen-Risiko-Verhältnis von Ixekizumab für Patienten mit aktiver AS sowie nr-axSpA kann der medizinische Nutzen als belegt angesehen werden. Die zugrundeliegenden Studien weisen ein niedriges Verzerrungspotenzial auf und entsprechen als adäquat geplante, durchgeführte und ausgewertete RCTs der Evidenzstufe 1b gemäß den Angaben zur Evidenzklassifizierung nach § 5 (6) im 5 Kapitel der Verfahrensordnung des G-BA.

Das primäre Therapieziel gemäß Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)- und ASAS-Empfehlungen ist langfristig die Maximierung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität durch Symptomkontrolle und Kontrolle des Entzündungsgeschehens, der Erhalt der körperlichen Funktionsfähigkeit und die Prävention progredienter struktureller Schädigungen. Das Erreichen des primären Therapieziels konnte anhand der Ergebnisse des COAST-Studienprogramm für Ixekizumab dargelegt werden, da die Anzeichen und Symptome der aktiven axSpA unter Ixekizumab im Vergleich zu Placebo statistisch signifikant reduziert und die Lebensqualität statistisch signifikant verbessert war. Der primäre Endpunkt ASAS40-Ansprechen wurde in Woche 16 bei allen drei Studien erreicht. Statistisch signifikant größere Verbesserungen konnten auch bei der Krankheitsaktivität und der Funktionsfähigkeit in allen drei Studien und damit in allen drei relevanten Teilpopulationen gezeigt werden. Damit erwies sich Ixekizumab hinsichtlich der Zielgröße Morbidität gegenüber Placebo als deutlich überlegen. Anhand der visuellen Analogskala des EQ-5D-Fragebogens (EuroQol-5 Dimension-5 Level Version) wurde in allen drei Studien eine signifikant größere Verbesserung des Gesundheitszustandes zugunsten von Ixekizumab gegenüber Placebo gemessen. Auch in Bezug auf die Lebensqualität konnten statistisch signifikante Vorteile gegenüber Placebo für Patienten unter Ixekizumab erreicht werden. Dies zeigte sich sowohl bei der Erfassung der Lebensqualität durch ein krankheitsspezifisches Instrument (ASAS HI), als auch bei ihrer Erfassung durch ein generisches Instrument (PCS des SF-36). In der Zusammenfassung zeigten die Sicherheitsdaten von Ixekizumab keine unerwarteten Signale und bestätigten das aus anderen Indikationen von Ixekizumab bekannte Sicherheitsprofil.

Die Bewertung der therapeutischen Effekte steht im Einklang mit der deutschen Leitlinie und den Anforderungen der regulatorischen Behörden. Das Ansprechen auf eine Therapie mit bDMARDs ist gemäß der deutschen Leitlinie nach 12 Wochen möglich und eine Überprüfung des Ansprechens nach dieser Zeit auch empfohlen. Aus medizinischer Sicht ist die Auswertung der Studienergebnisse in Woche 16 damit angemessen, um den medizinischen Nutzen von Ixekizumab in der vorliegenden Indikation auf Basis der dargestellten Ergebnisse zu unterstreichen.

Der medizinische Nutzen von Ixekizumab ist folglich begründet durch die Reduktion der Krankheitsaktivität sowie der Verbesserung der körperlichen Funktionsfähigkeit, des Gesundheitszustands und der Lebensqualität bei einem insgesamt günstigen Sicherheitsprofil für alle Patienten mit aktiver axSpA, sowohl für Patienten mit AS als auch für diejenigen mit nr-axSpA.

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).

Die Benennung der Vergleichstherapie in Modul 4 muss zur Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie im zugehörigen Modul 3 konsistent sein.

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

Ixekizumab ist angezeigt für die Behandlung erwachsener Patienten mit aktiver röntgenologischer axialer Spondyloarthritis, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben.

Ixekizumab ist außerdem angezeigt für die Behandlung erwachsener Patienten mit aktiver n-raxSpA mit objektiven Anzeichen einer Entzündung, nachgewiesen durch erhöhtes CRP und/oder MRT, die unzureichend auf NSAR angesprochen haben.

Ein Beratungsgespräch gemäß § 8 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) zwischen dem pU und dem G-BA fand am 09. August 2017 statt (Beratungsanforderung 2017-B-095). Das Ergebnis des Beratungsgesprächs wurde seitens des G-BA in der finalen Niederschrift vom 12. September 2017 festgehalten [4]. Vom G-BA wurde eine Aufteilung der Zielpopulation in drei Teilpopulationen a1), a2) und b) vorgenommen. Die ZVT für alle drei Teilpopulationen umfasst jeweils Arzneistoffe aus der Gruppe der TNFi und zusätzlich für Teilpopulation a2) IL-17i [4].

Tabelle 4-4: Teilpopulationen und zugehörige ZVT

Teilpopulation gemäß G-BA	ZVT gemäß Festlegung des G-BA
<p>Teilpopulation a): Erwachsene mit aktiver AS,</p> <p>a1) die unzureichend auf eine Behandlung mit NSAR angesprochen haben oder die eine Unverträglichkeit gegenüber NSAR aufweisen.</p> <p>a2) die unzureichend auf eine vorhergehende Therapie mit biologischen Antirheumatika angesprochen haben.</p>	<p>a1) ein TNFi (Etanercept oder Adalimumab oder Infliximab oder Golimumab oder Certolizumab pegol)</p> <p>a2) der Wechsel auf einen anderen TNFi (Etanercept oder Adalimumab oder Infliximab oder Golimumab oder Certolizumab pegol) oder ein Interleukin-17-Inhibitor (IL-17i) (Secukinumab)</p>
<p>Teilpopulation b) Erwachsene mit aktiver axSpA ohne röntgenologischen Nachweis einer AS, aber mit objektiven Anzeichen der Entzündung, die unzureichend auf eine Behandlung mit NSAR angesprochen haben oder die eine Unverträglichkeit gegenüber NSAR aufweisen.</p>	<p>b) ein TNFi (Etanercept oder Adalimumab oder Golimumab oder Certolizumab pegol)</p>
<p>Abkürzungen: AS: ankylosierende Spondylitis; axSpA: axiale Spondyloarthritis; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; IL-17i: Interleukin-17-Inhibitor; NSAR: nicht-steroidale Antirheumatika; TNFi: Tumornekrosefaktor-alpha-Inhibitor; ZVT: zweckmäßige Vergleichstherapie.</p>	

Ziel des vorliegenden Moduls 4A ist die Darstellung des medizinischen Nutzens und Bewertung des Zusatznutzens von Ixekizumab (Intervention) für die Behandlung erwachsener Patienten mit aktiver axSpA gegenüber der vom G-BA festgelegten ZVT.

Die frühe Nutzenbewertung erfolgt grundsätzlich auf Basis von Endpunkten zu Mortalität, Morbidität und Sicherheit sowie Lebensqualität auf Grundlage der vorliegenden Evidenz. Es wurden nur Studien der höchsten Evidenzstufe berücksichtigt.

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

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

Die Untersuchung der in Abschnitt 4.2.1 benannten Fragestellung soll auf Basis von klinischen Studien vorgenommen werden. Für die systematische Auswahl von Studien für diese Untersuchung sollen Ein- und Ausschlusskriterien für die Studien definiert werden. Dabei ist zu beachten, dass eine Studie nicht allein deshalb ausgeschlossen werden soll, weil keine in einer Fachzeitschrift veröffentlichte Vollpublikation vorliegt. Eine Bewertung der Studie kann beispielsweise auch auf Basis eines ausführlichen Ergebnisberichts aus einem Studienregister/ einer Studienergebnisdatenbank erfolgen, während ein Kongressabstrakt 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. Erstellen Sie dabei für unterschiedliche Themen der Recherche (z. B. unterschiedliche Fragestellungen) jeweils eine separate Übersicht.

Ziel der Festlegung von Ein- und Ausschlusskriterien ist es, diejenigen klinischen Studien zu identifizieren, welche grundsätzlich für die Beantwortung der Fragestellung gemäß Abschnitt 4.2.1 geeignet sind. In Tabelle 4-5 bis Tabelle 4-7 sind diese Kriterien getrennt nach Teilpopulationen dargestellt.

Tabelle 4-5: Prädefinierte Ein- und Ausschlusskriterien für die Studie zur Teilpopulation a1)

Parameter	Einschlusskriterien	E	Ausschlusskriterien	A
Patientenpopulation	<ul style="list-style-type: none"> • Erwachsene mit aktiver AS, die unzureichend auf eine Behandlung mit NSAR angesprochen haben oder die eine Unverträglichkeit gegenüber NSAR aufweisen. 	1	<ul style="list-style-type: none"> • Andere Patientenpopulationen 	1
Intervention	<ul style="list-style-type: none"> • Ixekizumab gemäß Fachinformation 	2	<ul style="list-style-type: none"> • Behandlung mit anderen Wirkstoffen 	2
Zweckmäßige Vergleichstherapie	<ul style="list-style-type: none"> • TNFi (Etanercept oder Adalimumab oder Infliximab oder Golimumab oder Certolizumab pegol) 	3	<ul style="list-style-type: none"> • Behandlung mit anderen Wirkstoffen 	3
Endpunkte	Mindestens ein Endpunkt zu folgenden Zielgrößen: <ul style="list-style-type: none"> • Mortalität • Morbidität • Gesundheitsbezogene Lebensqualität • Sicherheit 	4	<ul style="list-style-type: none"> • Keine patientenrelevanten Endpunkte dargestellt 	4
Studientypen	RCT	5	<ul style="list-style-type: none"> • Case Reports • Observational Studies 	5
Studiendauer	Mindestens 24 Wochen	6	<ul style="list-style-type: none"> • Studiendauer unter 24 Wochen 	6

Parameter	Einschlusskriterien	E	Ausschlusskriterien	A
Publikationstyp	Vollpublikation oder Bericht verfügbar, der den Kriterien des CONSORT-Statements genügt und so eine Einschätzung der Studienergebnisse ermöglicht	7	<ul style="list-style-type: none"> Keine Vollpublikationen Nicht den CONSORT-Kriterien entsprechende Publikationen Übersichtsartikel oder andere Sekundärpublikationen Meeting-Abstracts oder Poster zu Studien, zu denen bereits Vollpublikationen vorliegen Registereinträge ohne berichtete Ergebnisse 	7
Abkürzungen: AS: ankylosierende Spondylitis; CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; NSAR: nicht-steroidales Antirheumatikum; RCT: Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie); TNFi: Tumornekrosefaktor-alpha-Inhibitor.				

Tabelle 4-6: Prädefinierte Ein- und Ausschlusskriterien für die Studie zur Teilpopulation a2)

Parameter	Einschlusskriterien	E	Ausschlusskriterien	A
Patientenpopulation	<ul style="list-style-type: none"> Erwachsene mit aktiver AS, die unzureichend auf eine vorhergehende Therapie mit biologischen Antirheumatika angesprochen haben. 	1	<ul style="list-style-type: none"> Andere Patientenpopulationen 	1
Intervention	<ul style="list-style-type: none"> Ixekizumab gemäß Fachinformation 	2	<ul style="list-style-type: none"> Behandlung mit anderen Wirkstoffen 	2
Zweckmäßige Vergleichstherapie	<ul style="list-style-type: none"> TNFi (Etanercept oder Adalimumab oder Infliximab oder Golimumab oder Certolizumab pegol) Oder <ul style="list-style-type: none"> IL-17i (Secukinumab) 	3	<ul style="list-style-type: none"> Behandlung mit anderen Wirkstoffen 	3
Endpunkte	Mindestens ein Endpunkt zu folgenden Zielgrößen: <ul style="list-style-type: none"> Mortalität Morbidität Gesundheitsbezogene Lebensqualität Sicherheit 	4	<ul style="list-style-type: none"> Keine patientenrelevanten Endpunkte dargestellt 	4
Studientypen	RCT	5	<ul style="list-style-type: none"> Case Reports Observational Studies 	5
Studiendauer	Mindestens 24 Wochen	6	<ul style="list-style-type: none"> Studiendauer unter 24 Wochen 	6
Publikationstyp	Vollpublikation oder Bericht verfügbar, der den Kriterien des CONSORT-Statements genügt und so eine Einschätzung der Studienergebnisse ermöglicht	7	<ul style="list-style-type: none"> Keine Vollpublikationen Nicht den CONSORT-Kriterien entsprechende Publikationen Übersichtsartikel oder andere Sekundärpublikationen Meeting-Abstracts oder Poster zu Studien, zu denen bereits Vollpublikationen vorliegen 	7

Parameter	Einschlusskriterien	E	Ausschlusskriterien	A
			<ul style="list-style-type: none"> Registereinträge ohne berichtete Ergebnisse 	
Abkürzungen: AS: ankylosierende Spondylitis; CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; IL-17i: Interleukin-17-Inhibitor; RCT: Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie); TNFi: Tumornekrosefaktor-alpha-Inhibitor.				

Tabelle 4-7: Prädefinierte Ein- und Ausschlusskriterien für die Studie zur Teilpopulation b)

Parameter	Einschlusskriterien	E	Ausschlusskriterien	A
Patientenpopulation	<ul style="list-style-type: none"> Erwachsene mit aktiver axSpA ohne röntgenologischen Nachweis einer AS, aber mit objektiven Anzeichen der Entzündung, die unzureichend auf eine Behandlung mit NSAR angesprochen haben oder die eine Unverträglichkeit gegenüber NSAR aufweisen. 	1	<ul style="list-style-type: none"> Andere Patientenpopulationen 	1
Intervention	<ul style="list-style-type: none"> Ixekizumab gemäß Fachinformation 	2	<ul style="list-style-type: none"> Behandlung mit anderen Wirkstoffen 	2
Zweckmäßige Vergleichstherapie	<ul style="list-style-type: none"> TNFi (Etanercept oder Adalimumab oder Golimumab oder Certolizumab pegol) 	3	<ul style="list-style-type: none"> Behandlung mit anderen Wirkstoffen 	3
Endpunkte	Mindestens ein Endpunkt zu folgenden Zielgrößen: <ul style="list-style-type: none"> Mortalität Morbidität Gesundheitsbezogene Lebensqualität Sicherheit 	4	<ul style="list-style-type: none"> Keine patientenrelevanten Endpunkte dargestellt 	4
Studientypen	RCT	5	<ul style="list-style-type: none"> Case Reports Observational Studies 	5
Studiendauer	Mindestens 24 Wochen	6	<ul style="list-style-type: none"> Studiendauer unter 24 Wochen 	6

Parameter	Einschlusskriterien	E	Ausschlusskriterien	A
Publikationstyp	Vollpublikation oder Bericht verfügbar, der den Kriterien des CONSORT-Statements genügt und so eine Einschätzung der Studienergebnisse ermöglicht	7	<ul style="list-style-type: none"> • Keine Vollpublikationen • Nicht den CONSORT-Kriterien entsprechende Publikationen • Übersichtsartikel oder andere Sekundärpublikationen • Meeting-Abstracts oder Poster zu Studien, zu denen bereits Vollpublikationen vorliegen • Registereinträge ohne berichtete Ergebnisse 	7
Abkürzungen: AS: ankyloisierende Spondylitis; axSpA: axiale Spondyloarthritis CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; IL-17i: Interleukin-17-Inhibitor; NSAR: nicht-steroidales Antirheumatikum; RCT: Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie); TNFi: Tumornekrosefaktor-alpha-Inhibitor.				

Patientenpopulation (Indikation)

Für die frühe Nutzenbewertung wurden im Einklang mit dem Wortlaut des Zulassungstexts nur solche Studien als geeignet angesehen, deren Population Patienten mit aktiver axSpA umfasste. Damit gehören sowohl Patienten im Stadium der nr-axSpA als auch Patienten im Stadium AS zur Studienpopulation.

Intervention

Für die frühe Nutzenbewertung wurden nur solche Studien als adäquat betrachtet, in denen Ixekizumab im Einklang mit den Angaben der Fachinformation verabreicht wurde. Die empfohlene Dosis für alle Patienten beträgt 160 mg (zwei 80 mg Injektionen) mittels subkutaner Injektion in Woche 0, gefolgt von 80 mg alle vier Wochen.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die Festlegung der ZVT durch den G-BA für Patienten in den Teilanwendungsgebieten war wie folgt:

- Teilpopulation a)
 - o a1) ein TNFi (Etanercept oder Adalimumab oder Infliximab oder Golimumab oder Certolizumab pegol)
 - o a2) der Wechsel auf einen anderen TNFi (Etanercept oder Adalimumab oder Infliximab oder Golimumab oder Certolizumab pegol) oder ein IL-17i (Secukinumab)
- Teilpopulation b)

- b) ein TNFi (Etanercept oder Adalimumab oder Golimumab oder Certolizumab pegol)

Endpunkte (Zielgrößen)

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

Für die vorliegende Nutzenbewertung wurden daher nur Studien mit Endpunkten herangezogen, die gemäß der Einschätzung des pharmazeutischen Unternehmers (pU) und des bisherigen Vorgehens bei Nutzenbewertungen seitens des G-BA die Anforderungen an das Kriterium der Patientenrelevanz erfüllen. Es wurden also nur solche Studien berücksichtigt, welche Ergebnisse bezüglich mindestens eines patientenrelevanten Endpunkts zu den Zielgrößen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogener Lebensqualität sowie Sicherheit berichten.

Studiendesign

Unter der Voraussetzung einer methodisch adäquaten Planung und einer qualitativ adäquaten Durchführung liefern RCT bei der Bewertung medikamentöser und nichtmedikamentöser Interventionen Ergebnisse mit der höchsten Ergebnissicherheit [6]. In der vorliegenden Nutzenbewertung wurden deshalb nur Studien dieses Typs berücksichtigt.

Studiendauer

Gemäß G-BA ist aufgrund des chronischen Verlaufs und der Schwere der Erkrankung bei der betrachteten Patientenpopulation eine Studiendauer von mindestens 24 Wochen im Interventions- und aktiven Kontrollarm erforderlich [4].

Publikationstyp

Publikationen, die keine hinreichenden Informationen zur Beurteilung der Methodik/Ergebnisse liefern, wurden von der frühen Nutzenbewertung ausgeschlossen.

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 (inklusive „in-process & other non-indexed citations“) 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 den Datenbanken MEDLINE® und EMBASE® sowie im Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) durchgeführt.

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.

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 25.05.2020 durchgeführt. Es wurden keine Sprach- oder Jahreseinschränkungen vorgenommen. Die jeweiligen Suchstrategien für die Suche nach RCTs zu oben genannter Fragestellung sind in Anhang 4-A dokumentiert.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

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

Eine Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken 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 sowie Studienergebnisdatenbanken 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/ Studienergebnisdatenbanken [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu), International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal), Suchportal der WHO, Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency (<https://clinicaldata.ema.europa.eu>) sowie dem Arzneimittel-Informationssystem (AMIS, <https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/anzneimittel-informationssystem/index.html>) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden. Die Suche in Studienregistern/

Studienergebnisdatenbanken anderer pharmazeutischer Unternehmer ist insbesondere bei indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

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

Für Clinical Data (Suchportal der European Medicines Agency) und das Arzneimittel-Informationssystem (AMIS) genügt hingegen die Suche nach Einträgen mit Ergebnisberichten zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken 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 / Studienergebnisdatenbanken clinicaltrials.gov, EU Clinical Trials Register (EU-CTR) und das International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP) der WHO.

Die Suche erfolgte am 25.05.2020 ohne zeitliche Einschränkung. Die detaillierten Suchstrategien finden sich in Anhang 4-B.

Für das Suchportal Clinical Data der European Medicines Agency und das Arzneimittel-Informationssystem wurde eine Suche nach Einträgen mit Ergebnisberichten zu Studien, die über die bibliografische Literaturrecherche und die Studienregistersuche identifiziert worden waren, durchgeführt.

Die Suche erfolgte am 25.05.2020 ohne zeitliche Einschränkung. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie wurde nicht vorgenommen.

4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA

Die Internetseite des G-BA ist grundsätzlich zu durchsuchen, um sicherzustellen, dass alle vorliegenden Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen von relevanten Studien in die Bewertung einfließen.

Auf der Internetseite des G-BA werden Dokumente zur frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V veröffentlicht. Diese enthalten teilweise anderweitig nicht veröffentlichte Daten zu

Studienmethodik und –ergebnissen¹. Solche Daten sind dabei insbesondere in den Modulen 4 der Dossiers pharmazeutischer Unternehmer, in IQWiG-Nutzenbewertungen sowie dem Beschluss des G-BA einschließlich der Tragenden Gründe und der Zusammenfassenden Dokumentation zu erwarten.

Die Suche auf der Internetseite des G-BA 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 auf der G-BA Internetseite immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird. Die Suche ist dann sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie durchzuführen. Es genügt die Suche nach Einträgen zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

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

Beschreiben Sie nachfolgend das Vorgehen für die Suche. Benennen Sie die Wirkstoffe und die auf der Internetseite des G-BA genannten zugehörigen Vorgangsnummern, zu denen Sie eine Suche durchgeführt haben.

Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Auf der Internetseite des G-BA wurde eine Suche nach den RCT durchgeführt, die über die bibliografische Literaturrecherche und die Studienregistersuche identifiziert worden waren. Dazu wurde der Wirkstoffname Ixekizumab bzw. die zugehörigen Vorgangsnummern verwendet:

- Vorgangsnummer 2017-03-01-D-275
- Vorgangsnummer 2018-03-01-D-343

Die Suche wurde über die Suchfunktion der G-BA Internetseite durchgeführt und die veröffentlichten Dokumente entsprechender Verfahren nach relevanten Studien durchsucht.

Die Suche erfolgte am 25.05.2020 ohne zeitliche Einschränkung. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie wurde nicht vorgenommen.

¹ Köhler M, Haag S, Biester K, Brockhaus AC, McGauran N, Grouven U, Kölsch H, Seay U, Hörn H, Moritz G, Staack K, Wieseler B. Information on new drugs at market entry: retrospective analysis of health technology assessment reports, journal publications, and registry reports. *BMJ* 2015;350:h796

4.2.3.5 Selektion relevanter Studien

Beschreiben Sie das Vorgehen bei der Selektion relevanter Studien aus dem Ergebnis der in den Abschnitten 4.2.3.2, 4.2.3.3 und 4.2.3.4 beschriebenen Rechenschritte. Begründen Sie das Vorgehen, falls die Selektion nicht von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt wurde.

Die Auswahl der Treffer erfolgte gemäß dem Standardvorgehen bei systematischen Recherchen in folgenden Schritten: Die durch die Suche in bibliografischen Datenbanken und in Studienregistern identifizierten Quellen wurden in einem ersten Schritt durch die verwendete Literaturverwaltungs-Software (Endnote X8) um etwaige Dubletten bereinigt. In einem weiteren Schritt wurden verbliebene Dubletten manuell aussortiert. 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 Abschnitt 4.2.2). Treffer, die bereits an dieser Stelle eine eindeutige Verletzung eines oder mehrerer 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 in diesem Dossier zum Beleg des medizinischen Nutzens dargestellten Studien wurde sowohl auf Studienebene als auch auf Endpunktebene systematisch untersucht. Die Vorgehensweise bei der Bewertung des Verzerrungspotenzials für jede Studie und jeden Endpunkt richtet sich zudem nach den Hinweisen der Bewertungsbögen in Anhang 4-F.

Die folgenden Kriterien bildeten die Basis für die Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene:

- Erzeugung der Randomisierungssequenz
- Verdeckung der Gruppenzuteilung
- Verblindung der Patientin sowie der behandelnden Personen
- Ergebnisgesteuerte Berichterstattung

- Sonstige Aspekte

Grundlage für die Extraktion ist die Hauptpublikation der jeweiligen Studie sowie ergänzend der Studienbericht und die jeweiligen Studienprotokolle. Entsprechend der Bewertung wird das Verzerrungspotenzial der Studie als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft. Von einem niedrigen Verzerrungspotenzial wird ausgegangen, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

Für die Beurteilung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene werden die folgenden Aspekte entsprechend den Vorgaben der Dossievorlage (insbesondere Anhang 4-F) geprüft:

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des Intention To Treat (ITT)-Prinzips
- Ergebnistgesteuerte Berichterstattung
- Sonstige Aspekte

Auch für die Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene werden die Publikationen sowie der CSR und das Studienprotokoll (Clinical Study Protocol, CSP) herangezogen. Das Verzerrungspotenzial wird für alle Endpunkte als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft.

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)². Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-³ bzw. STROBE-Statements⁴ folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

² Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ* 2010; 340: c332.

³ 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.

⁴ 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.

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.

Die in diesem Dossier vorgelegten Studien für die Teilpopulationen a1) und a2) (abgebildet in der COAST-V bzw. COAST-W Studie) wurden auf Basis der Angaben in den Publikationen [7-11], den CSRs [1; 2] und CSPs [12; 13] beschrieben. Für die Teilpopulation b) bildeten die Publikation [14] sowie der CSR und das CSP der Studie COAST-X die Grundlage [3; 15].

Informationen hinsichtlich des Studiendesigns und der Ergebnisse wurden extrahiert und in den vorgesehenen Tabellen des Abschnitts 4.3 sowie in Anhang 4-F des Dossiers dokumentiert.

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

Die Ergebnisse der einzelnen Studien sollen in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 in den entsprechenden Unterabschnitten zunächst für jede eingeschlossene Studie separat dargestellt werden. Die Darstellung soll die Charakteristika der Studienpopulationen sowie die Ergebnisse zu allen in den eingeschlossenen Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkten (Verbesserung des Gesundheitszustands, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verlängerung des Überlebens, Verringerung von Nebenwirkungen, Verbesserung der Lebensqualität) umfassen. Anforderungen an die Darstellung werden in den Unterabschnitten beschrieben.

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

Sofern zur Berechnung von Ergebnissen von Standardverfahren und –software abgewichen wird (insbesondere beim Einsatz spezieller Software oder individueller Programmierung), sind die Berechnungsschritte und ggf. verwendete Software explizit abzubilden. Insbesondere der Programmcode ist in lesbarer Form anzugeben.

Patientencharakteristika

Zur Charakterisierung der untersuchten Patientenpopulation wurden sowohl demografische als auch krankheitsspezifische Daten betrachtet (Tabelle 4-19, Tabelle 4-20, Tabelle 4-21).

Intervention

In allen drei COAST-Studien erhielten Patienten 80 mg Ixekizumab entweder Q2W oder Q4W (IXE Q2W- vs. IXE Q4W-Arm) mittels subkutaner Injektion. Da die vierwöchentliche Dosierung die zugelassene Dosierung gemäß Fachinformation ist, wird im vorliegenden Dossier auch nur der Behandlungsarm IXE Q4W dargestellt. In jedem IXE-Behandlungsarm

wurde Ixekizumab in zwei Startdosierungen (80 und 160 mg) gegeben. In dem vorliegenden Dossier werden die Startdosierungen gepoolt berichtet. In jedem aktiven Arm wurde jeweils ein entsprechend angepasstes Placebo mitgeführt. Alle Patienten erhielten Placebo Q2W. Die Studie COAST-V hatte zusätzlich eine aktiv behandelte Gruppe mit Patienten, die alle zwei Wochen 40 mg Adalimumab mittels subkutaner Injektion erhielten. Dieser Behandlungsarm wurde als aktive studieninterne Referenz mitgeführt und war nicht für einen statistischen Vergleich mit Ixekizumab ausgelegt.

Endpunkte

Die nachfolgend gelisteten Endpunkte lassen grundsätzlich eine Bewertung der medizinisch relevanten Behandlungseffekte für die betroffenen Patienten zu und werden im vorliegenden Modul 4A für herangezogen, um den medizinischen Nutzen von Ixekizumab für die Behandlung der aktiven axSpA darzulegen. Endpunkte, deren Patientenrelevanz fraglich (z.B. alle bildgebenden Verfahren, die keine belegte Korrelation mit Symptomen aufweisen) und deren klinischer Stellenwert begrenzt ist, werden im Dossier nicht dargestellt.

Tabelle 4-8: Übersicht der patientenrelevanten Endpunkte der Studien COAST-V, COAST-W, COAST-X

Zielgröße	Mortalität	Morbidität	Lebensqualität	Sicherheit
Endpunkt	Todesfälle	ASAS40/20-Ansprechen BASDAI50-Ansprechen und BASDAI-Veränderung ASDAS-Ansprechen < 1,3 / < 2,1 BASFI-Veränderung EQ-5D-5L VAS-Veränderung Fatigue NRS-Veränderung	SF-36-Veränderung ASAS HI-Veränderung	UE SUE Therapieabbrüche aufgrund von UE AESI
Abkürzungen: AESI: Adverse Event of Special Interest; ASAS: Assessment of Spondyloarthritis International Society; ASAS HI: ASAS Health Index; ASAS40/20: Verbesserung des ASAS um mindestens 40% bzw. 20%; ASDAS: Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; BASDAI: Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; BASFI: Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index; EQ-5D-5L: EuroQol-5 Dimension-5 Level; NRS: Numeric Rating Scale; SF-36: Short Form-36; UE: unerwünschtes Ereignis, SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; VAS: Visual Analog Scale.				

Mortalität*Todesfälle*

Die Mortalität wird im vorliegenden Dossier über die Anzahl der in den Studien aufgetretenen Todesfälle dargestellt. Diese wurden über den Studienzeitraum im Rahmen der Sicherheitsanalysen dokumentiert.

Die Mortalität ist ein in der Verfahrensordnung definierter patientenrelevanter Endpunkt. Entsprechend § 2 Satz 3 der AM-NutzenV ist der Nutzen eines Arzneimittels belegt, wenn ein patientenrelevanter therapeutischer Effekt insbesondere hinsichtlich der Verlängerung des Überlebens vorliegt [5].

Morbidität*ASAS40/20-Ansprechen*

Beim ASAS Score handelt es sich um einen etablierten Index, der vier vom Patienten zu bewertende Domänen umfasst:

- Allgemeine Patientenbeurteilung (Eine Frage: Wie aktiv ist Ihre rheumatische Erkrankung in den letzten 7 Tagen gewesen)

- Rückenschmerz (Eine Frage: Wie stark waren Ihre Schmerzen in Nacken, Rücken oder Hüfte in den letzten 7 Tagen gewesen?)
- Körperliche Funktionsfähigkeit (BASFI Score)
- Entzündung (Durchschnitt aus den Scores der BASDAI-Frage 5 und 6 nach Intensität und Dauer der Morgensteifigkeit)

Jede der vier Domänen wird vom Patienten auf einer VAS von 0-10 beurteilt. Ein ASAS20-Ansprechen ist definiert als eine Verbesserung um $\geq 20\%$ und eine absolute Verbesserung um den Wert zu Baseline von ≥ 1 Einheit (0-10) in ≥ 3 von 4 Domänen, ohne dass es zu einer Verschlechterung um $\geq 20\%$ und ≥ 1 Einheit in der verbleibenden Domäne kommt.

Das ASAS40-Ansprechen ist definiert als eine Verbesserung um $\geq 40\%$ und einer absoluten Verbesserung um den Wert zu Baseline von ≥ 2 Einheiten (0-10) in ≥ 3 von 4 Domänen, ohne dass es zu einer Verschlechterung der verbleibenden Domäne kommt.

Klinische Studien in der Indikation axSpA verwendeten traditionell das ASAS20-Ansprechen als primären Wirksamkeitsendpunkt. Das ASAS40-Ansprechen in Woche 16 wurde als primärer Endpunkt in den klinischen Studien von Ixekizumab gewählt, weil – in Übereinstimmung mit den Leitlinien der EMA – das ASAS40-Ansprechen als klinisch relevanter als das ASAS20-Ansprechen angesehen wird. Mit der Bestimmung des Anteils an Patienten, die ein ASAS40-Ansprechen haben, liegt eine höhere Hürde für das Ansprechen vor. In einer im Jahr 2019 veröffentlichten Studie konnte gezeigt werden, dass mit der Erreichung des ASAS40-Ansprechens eine Verbesserung der Symptome nächtlicher Rückenschmerz, Fatigue, Schlafqualität und Lebensqualität sowohl für bDMARD-naive als auch für TNFi-vorbehandelte Patienten einhergeht [8]. Beide Instrumente sind als direkt patientenrelevant zu betrachten, da ausschließlich die von den Patienten berichteten Symptome bzw. Funktionsfähigkeit in die Bewertung eingehen. Die vom G-BA in der Niederschrift zum Beratungsgespräch als nicht patientenrelevant erwähnten Domänen CRP und/oder Wirbelsäulenbeweglichkeit in spezifischen Achsen und Ebenen [4] werden in der Wertung nicht berücksichtigt.

Das ASAS20-Ansprechen in Woche 16 war als wichtiger sekundärer Endpunkt in den Studien COAST-V und COAST-W definiert und stellte einen sekundären Endpunkt in COAST-X dar. Es wurden jeweils die Anteile der Patienten angegeben, die in Woche 16 ein ASAS40- bzw. ASAS20-Ansprechen zeigten.

Den Analysen zum ASAS40-/ASAS-20 Ansprechen lag jeweils die ITT Population zugrunde, und mittels logistischer Regression mit Non-Responder Imputation (NRI) wurden die Behandlungsarme IXE Q4W und Adalimumab (letzteres gilt nur für COAST-V) jeweils gegen Placebo verglichen.

BASDAI

Der BASDAI-Fragebogen ermöglicht eine Bewertung der Krankheitsaktivität durch den Patienten; er umfasst sechs Fragen zu den Hauptsymptomen der axSpA (bezogen auf die letzten 7 Tage). Die Antworten auf die Fragen werden mit Hilfe einer 11-Punkte-Likertskala gegeben, wobei die Patienten jedes der folgenden Items mit einer Punktzahl von 0-10 auf einer NRS bewerten:

1. Fatigue
2. Schmerzen in Nacken, Rücken oder Hüfte
3. Periphere Arthritis
4. Enthesitis
5. Intensität der Morgensteifigkeit
6. Dauer der Morgensteifigkeit

Der BASDAI gehört zu den Bath Indizes und ist für die Erkrankung auch in der deutschen Version validiert [16; 17]. In die Empfehlungen der DGRh wurde das Instrument als Indikations- und Responseinstrument für eine Therapie mit TNFi bei axSpA aufgenommen [18].

Dem G-BA zufolge werden als patientenrelevante Endpunkte Bewegungs-/Funktionseinschränkungen (beim BASDAI durch Frage 5 und 6 abgebildet), Schmerzen (Frage 2), Fatigue (Frage 1) sowie extraskelettale Manifestation (Frage 3 und 4) angesehen [4]. Demzufolge sind alle beim BASDAI abgefragten Items sowohl einzeln als auch als Gesamtscore direkt patientenrelevant.

Der Fragebogen wurde dem Patienten beim Screening, zu Baseline und zu jeder Studienvisite vorgelegt. Der Anteil an Patienten, die in Woche 16 gegenüber Baseline eine $\geq 50\%$ ige Verbesserung beim BASDAI erzielten (BASDAI50), wurde in allen Studien erfasst. In der COAST-V war der BASDAI50 als wichtiger sekundärer Endpunkt definiert. Den Analysen lag jeweils die ITT Population zugrunde, und mittels logistischer Regression mit NRI wurden die Gruppen IXE Q4W und Adalimumab (letzteres gilt nur für COAST-V) jeweils gegen Placebo verglichen.

Die Veränderung beim BASDAI in Woche 16 gegenüber Baseline war als wichtiger sekundärer Endpunkt in COAST-W und COAST-X definiert. Auch aus der Studie COAST-V liegen diese Daten vor. Den Analysen lag jeweils die ITT Population zugrunde, und es wurden die Behandlungsarme IXE Q4W und Adalimumab (letzteres gilt nur für COAST-V) jeweils gegen Placebo mit einem gemischten Modell für wiederholte Messungen (Mixed Model for Repeated Measures, MMRM) verglichen.

ASDAS-Ansprechen < 1,3/2,1

Der ASDAS ist ein zusammengesetzter Score, der sowohl vom Patienten berichtete, subjektive klinische als auch labordiagnostische Parameter umfasst. Ein dreistufiges Delphi-Verfahren mit Regressionsanalyse führte zu einem Index mit fünf Items:

- Rückenschmerz (BASDAI Frage 2)
- Allgemeine Patientenbewertung (Frage: Wie aktiv war Ihre Erkrankung im Durchschnitt der letzten 7 Tage?)
- Periphere Schmerzen/Schwellung (BASDAI Frage 3)
- Dauer der Morgensteifigkeit (BASDAI Frage 6)
- CRP in mg/L

Der ASDAS kann Werte zwischen 0 und 10 annehmen. Vier Stadien der Krankheitsaktivität wurden durch den ASAS-Konsensus definiert:

- Ein Wert von $< 1,3$ definiert die Erkrankung als inaktiv
- $1,3 \leq \text{ASDAS} < 2,1$ definiert niedrige Aktivität
- $2,1 \leq \text{ASDAS} \leq 3,5$ definiert hohe Aktivität
- $\text{ASDAS} > 3,5$ definiert sehr hohe Aktivität [19; 20].

Auf der ASAS-Jahrestagung 2018 wurde die Nomenklatur für den Cut-off $1,3 \leq \text{ASDAS} < 2,1$ aktualisiert. Die "moderate Krankheitsaktivität" wurde durch die "niedrige Krankheitsaktivität" ersetzt, um besser widerzuspiegeln, was ASDAS-Werte zwischen 1,3 und 2,1 in der Praxis nach Ansicht von Patienten und Ärzten bedeuten [20].

Die vier Cut-off Werte des ASDAS ermöglichen eine zuverlässige und differenzierte Unterscheidung von Patienten unterschiedlicher Krankheitsstadien. Dies belegt eine Validierungsstudie an zwei Kohorten von AS-Patienten. Danach bildet der ASDAS die Krankheitsaktivität sowohl aus der ärztlichen als auch aus der Patientenperspektive gut ab [21].

Bewegungs-/Funktionseinschränkungen, Schmerzen sowie die Krankheitsaktivität gehören laut G-BA zu den patientenrelevanten Endpunkten bei der axSpA [4]. Über die durch die Einzelitems abgefragten Symptome wie Morgensteifigkeit, Krankheitsaktivität und Schmerzen werden patientenrelevante Endpunkte erfasst, und daher kann auch der Gesamtscore als Maß der Krankheitsaktivität als patientenrelevant angesehen werden.

Nur in der Studie COAST-V war die Erhebung des Anteils an Patienten mit einem ASDAS $< 1,3$ in Woche 16 vorgesehen. In den Studien COAST-W und -X war die Auswertung des Anteils der Patienten mit ASDAS $< 2,1$ in Woche 16 prädefiniert. Eine Auswertung des Anteils der Patienten mit ASDAS $< 2,1$ in Woche 16 aus COAST-V wurde post hoc durchgeführt und wird ergänzend dargestellt. Den Analysen lag jeweils die ITT Population zugrunde, und mittels logistischer Regression mit NRI wurden die Behandlungsarme IXE Q4W und Adalimumab (letzteres gilt nur für COAST-V) gegen Placebo verglichen.

BASFI-Veränderung

Grundsätzlich sind zwei Instrumente zur Messung von Funktionseinschränkungen bei der axSpA empfohlen: der BASFI [18; 22] und der Dougados Funktionsindex [22]. In direkt vergleichenden Studien zur Erfassung von Therapieeffekten bei Patienten mit nur schwach ausgeprägten initialen Funktionsdefiziten erwies sich der BASFI als sensitiver als der Dougados Funktionsindex [23]. Beim BASFI handelt es sich um einen Funktionsindex, der 1995 von Calin veröffentlicht wurde [24] und auch in der deutschen Version validiert ist [23]. Er besteht aus 10 Fragen zur Bewältigung verschiedener Tätigkeiten im Alltag. Die Bewertung erfolgt durch den Patienten auf einer NRS von 0-10, wobei ein höherer Wert für eine schlechtere Funktionsfähigkeit steht. Durch Mittelwertbildung errechnet sich der Index. Die mit diesem Instrument gemessenen Funktionen bzw. deren Einschränkung sind auf eine erhöhte Entzündungsaktivität zurückzuführen. Der BASFI-Status reflektiert das Vorliegen von röntgenologischen Veränderungen und die Hüftgelenksbeteiligung [25]. Funktionelle Einschränkungen bei betroffenen Patienten, die für 20 Jahre und mehr bestehen, sowie Begleiterkrankungen und hohe körperliche Anforderungen im Beruf sind mit höheren BASFI-Werten assoziiert [26]. Bewegungs-/Funktionseinschränkungen gehören laut G-BA zu den patientenrelevanten Endpunkten bei der axSpA [4].

Die Veränderung beim BASFI in Woche 16 gegenüber Baseline war als wichtiger sekundärer Endpunkt für die Studien COAST-V und COAST-W definiert und stellte in der COAST-X-Studie einen weiteren sekundären Endpunkt dar. Der Fragebogen wurde dem Patienten beim Screening, zu Baseline und zu jeder Studienvsiste vorgelegt. Der Analyse lag jeweils die ITT Population zugrunde, und es wurden die Behandlungsarme IXE Q4W und Adalimumab (letzteres gilt nur für COAST-V) gegen Placebo mittels MMRM verglichen.

EQ-5D-5L VAS-Veränderung

Der EQ-5D-5L ist ein generisches Instrument zur Selbsteinschätzung des Gesundheitszustandes von Patienten zum Zeitpunkt der Messung. Der Fragebogen besteht aus zwei Teilen: Im ersten, deskriptiven Teil (EQ-5D „self classifier“) beurteilen die Patienten selbst fünf Dimensionen (Mobilität, Selbstversorgung, alltägliche Aktivitäten, Schmerzen / Beschwerden und emotionale Verfassung (Angst / Depression)). Dieser Teil des EQ-5D und der daraus ableitbare Indexwert werden im vorliegenden Dossier allerdings nicht weiter diskutiert, da dieser Teil eher zur Herleitung von präferenzbasierten Nutzwerten in gesundheitsökonomischen Bewertungen verwendet wird. Der zweite Teil des EQ-5D basiert auf einer visuellen Analogskala (VAS), auf der die Patienten ihren aktuellen globalen Gesundheitszustand bewerten können. Mögliche Punktzahlen reichen von 0 mm (schlechtester vorstellbarer Gesundheitszustand) bis 100 mm (bester vorstellbarer Gesundheitszustand) [27; 28].

Der EQ-5D-5L ist validiert [29], und die VAS des EQ-5D-5L kann laut G-BA für die Kategorie Morbidität in der Nutzenbewertung berücksichtigt werden [4].

In den Studien waren die Erhebungszeitpunkte für die EQ-5D-5L VAS zu Baseline und in Woche 16. Die Veränderung in der EQ-5D-5L VAS in Woche 16 gegenüber Baseline wurde mittels Kovarianzanalyse (ANCOVA) ermittelt. Der Analyse lag jeweils die ITT Population

zugrunde, und es wurden die Behandlungsarme IXE Q4W und Adalimumab (letzteres gilt nur für COAST-V) jeweils gegen Placebo verglichen. Fehlende Werte wurden mit Modified Baseline Observation Carried Forward (mBOCF) imputiert. Hierbei wurde für Patienten, die die Studie aufgrund UE abbrachen, der Wert zu Baseline herangezogen. Bei Patienten, die die Studie aus einem anderen Grund abbrachen, wurde der letzte vorhandene Wert in die Analyse einbezogen. Randomisierte Patienten, die nicht mindestens einen Wert nach Baseline hatten (Ausnahme Abbruch aufgrund von UE) wurden aus der Analyse ausgeschlossen.

Fatigue NRS-Veränderung

Die Fatigue NRS ist ein Fragebogen zur Selbstbeurteilung der Fatigue durch den Patienten auf einer 11-Punkte-Skala. Ein Wert von 0 zeigt keine Fatigue und ein Wert von 10 maximale Fatigue an.

Für Patienten mit entzündlich rheumatischen Erkrankungen spielt das Auftreten von Fatigue eine große Rolle. Das Auftreten von Fatigue ist bei der axSpA gegenüber gesunden Personen signifikant erhöht und korreliert mit dem klinischen und funktionellen Status sowie der Lebensqualität [30-32]. Nach Auffassung des G-BA stellt Fatigue einen patientenrelevanten Endpunkt dar [4].

In den COAST-Studien waren die Erhebungszeitpunkte für die Fatigue NRS beim Screening, zu Baseline und bei den Studienvisiten in Woche 8 und Woche 16. Es wurde die Veränderung der Fatigue NRS in Woche 16 gegenüber Baseline ausgewertet. Den Analysen lag jeweils die ITT Population zugrunde, und es wurden die Behandlungsarme IXE Q4W und Adalimumab (letzteres gilt nur für COAST-V) jeweils gegen Placebo mittels MMRM verglichen.

Lebensqualität

SF-36-Veränderung

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. Dabei umfasst der Summenscore körperliche Gesundheit die Domänen der körperlichen Funktionsfähigkeit, der körperlichen Rollenfunktion, des körperlichen Schmerzes sowie der allgemeinen Gesundheitswahrnehmung. In den MCS gehen die Kategorien Vitalität, soziale Funktionsfähigkeit, emotionale Rollenfunktion und psychisches Wohlbefinden ein. Insgesamt kann jeweils eine Punktzahl zwischen 0 und 100 Punkten erreicht werden, wobei höhere Werte mit einer besseren Lebensqualität assoziiert sind [33].

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

Die Erhebungszeitpunkte für den SF-36 waren in allen drei Studien beim Screening, zu Baseline und bei den Studienvisiten in Woche 4, 8 und 16. Es wurde die Veränderung des SF-36 in Woche 16 gegenüber Baseline als wichtiger sekundärer Endpunkt in allen Studien ausgewertet. Den Analysen lag jeweils die ITT Population zugrunde, und es wurden die Behandlungsarme

IXE Q4W und Adalimumab (letzteres gilt nur für COAST-V) jeweils gegen Placebo mittels MMRM verglichen.

ASAS HI-Veränderung

Der ASAS HI ist ein krankheitsspezifisches, patientenberichtetes 17-Punkte-Instrument zur Beurteilung der Gesundheit und körperlichen Funktionsfähigkeit. Eine breite Palette von Kategorien der International Classification of Functioning, Disability and Health (ICF) wird bewertet, darunter Schmerzen, emotionale Funktionen, Schlaf, sexuelle Funktionen, Mobilität, Selbstversorgung und Gemeinschaftsleben. Bei den erfassten Kategorien handelt es sich um patientenrelevante Aspekte der axSpA, die Items sind eindimensional, unabhängig voneinander und eindeutig [34]. In einer Studie zur Konstruktvalidität mit 1.548 Patienten hat sich der ASAS HI als valide und zuverlässig erwiesen [35].

Der ASAS HI nimmt Werte von 0 (gute Gesundheit) bis 17 (schlechte Gesundheit) an [34]. Jedes Item besteht aus einer Frage, auf die der Patient entweder mit "Ich stimme zu" (Punktzahl 1) oder "Ich stimme nicht zu" (Punktzahl 0) antworten muss. Eine Punktzahl von "1" ist erreicht, wenn einer Frage zugestimmt wird, was auf eine gesundheitliche Beeinträchtigung hinweist. Die Antworten auf die dichotomen Items werden summiert und ergeben den Gesamtscore.

Die Erhebungszeitpunkte für den ASAS HI waren in allen drei Studien beim Screening, zu Baseline und bei den Studienvisiten in Woche 4, 8 und 16. Für die Studien COAST-V und COAST-W war die Veränderung des ASAS HI in Woche 16 gegenüber Baseline als wichtiger sekundärer Endpunkt definiert, in der COAST-X als weiterer sekundärer Endpunkt. Den Analysen lag jeweils die ITT Population zugrunde, und es wurden die Behandlungsarme IXE Q4W und Adalimumab (letzteres gilt nur für COAST-V) jeweils gegen Placebo mittels MMRM verglichen.

Sicherheit

UE

Die Patientenrelevanz von Sicherheitsendpunkten ist seitens IQWiG und G-BA anerkannt. Zudem fordert der G-BA die Darstellung der Sicherheitsendpunkte in seiner Niederschrift zum Beratungsgespräch, um eine Nutzen-Schaden-Abwägung vorzunehmen [4].

Ein UE war definiert als jegliches ungewollte Ereignis oder jegliche Verschlechterung eines existierenden medizinischen Zustands bei einem 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, Symptom oder eine vorübergehende Erkrankung in Verbindung mit der Anwendung eines zugelassenen oder in der Prüfung befindlichen Arzneimittels sein, unabhängig davon, ob ein kausaler Zusammenhang mit dem Arzneimittel besteht. UE wurden mittels der letzten Version des Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) klassifiziert und bei jeder Studienvisite erfasst.

Ein UE wurde als unter der Therapie auftretend gewertet (treatment emergent adverse event, TEAE), wenn es nach Behandlungsbeginn und vor dem oder an dem Datum der letzten Visite der Behandlungsphase erstmalig auftrat oder sich verschlechterte. Im Rahmen dieses Dokuments werden nur spezifische TEAE berücksichtigt, welche im Folgenden verkürzt als UE beschrieben werden.

Ein SUE war definiert als jegliches UE in der Studie, welches eine der folgenden Konsequenzen nach sich zog:

- Tod;
- Die Aufnahme ins Krankenhaus oder eine Verlängerung eines bestehenden Krankenhausaufenthalts;
- Eine lebensbedrohliche Situation (d.h. unmittelbares Risiko zu versterben);
- Eine anhaltende oder schwerwiegende Behinderung oder Invalidität;
- Eine kongenitale Anomalie/einen Geburtsfehler;
- Ein 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.

In der vorliegenden Nutzenbewertung werden zudem die folgenden AESI berichtet:

- Zytopenien (Leukopenie, Neutropenie und Thrombozytopenie)
- Klinisch signifikante hepatische Ereignisse und/oder signifikante Erhöhungen in Leberfunktionstest
- Veränderungen/Enzymerhöhungen (Alanin-Aminotransferase [ALT], Aspartat-Aminotransferase [AST], Bilirubin und alkalische Phosphatase)
- Infektionen
- Reaktionen an der Einstichstelle
- Allergische Reaktionen/Überempfindlichkeit
- Zerebrokardiovaskuläre Ereignisse
- Maligne Tumore
- Entzündliche Darmerkrankungen
- Depression
- Interstitielle Lungenerkrankung

Alle Analysen zur Sicherheit wurden bis Woche 16 auf Basis der Sicherheitspopulation durchgeführt, definiert als alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienbehandlung erhalten haben. Die Anzahl und der Anteil der Patienten, bei denen mindestens ein Ereignis aufgetreten ist, werden entsprechend ihrer Behandlung dargestellt. Es wurden die Behandlungsarme IXE Q4W und Adalimumab (gilt nur für COAST-V) jeweils gegen Placebo mit dem Fisher's Exact Test verglichen.

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 nach der Knapp-Hartung-Methode mit der Paule-Mandel-Methode zur Heterogenitätsschätzung⁵ erfolgen. Im Fall von sehr wenigen Studien ist die Heterogenität nicht verlässlich schätzbar. Liegen daher weniger als 5 Studien vor, ist auch die Anwendung eines Modells mit festem Effekt oder eine qualitative Zusammenfassung in Betracht zu ziehen. Kontextabhängig können auch alternative Verfahren wie z. B. Bayes'sche Verfahren oder Methoden aus dem Bereich der generalisierten linearen Modelle in Erwägung gezogen 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 verwendet⁶ 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 geeigneter statistische Maße auf Vorliegen von Heterogenität^{7, 5} erfolgen. Die Heterogenitätsmaße sind unabhängig von dem Ergebnis der Untersuchung auf Heterogenität immer anzugeben. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam (z. B. p-Wert für Heterogenitätsstatistik $\geq 0,05$), soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden.

⁵ Veroniki AA, Jackson D, Viechtbauer W, Bender R, Knapp G, Kuss O et al. Recommendations for quantifying the uncertainty in the summary intervention effect and estimating the between-study heterogeneity variance in random-effects meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2015: 25-27.

⁶ 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.

⁷ Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003;327(7414):557-560.

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.

Da keine Studien mit Ixekizumab und einer der benannten zweckmäßigen Vergleichstherapien identifiziert wurden, wurde keine Meta-Analyse durchgeführt. Damit entfällt auch die Beschreibung der Methodik.

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.

Da keine Studien mit Ixekizumab und einer der benannten zweckmäßigen Vergleichstherapien identifiziert wurden, wurde keine Sensitivitätsanalysen durchgeführt. Damit entfällt auch die Beschreibung der Methodik.

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 (zu ergänzenden Kriterien zur Darstellung siehe Abschnitt 4.3.1.3.10).

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 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. 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.

In allen drei Studien war die Auswertung verschiedener Subgruppen geplant. Im Studienbericht wurden statistisch signifikante Interaktionen zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal (definiert als Interaktion mit $p < 0,1$) dargestellt.

Zur Darstellung des medizinischen Nutzens werden die Ixekizumab-Daten gegenüber Placebo aus den Zulassungsstudien herangezogen. Hieraus lässt sich kein Zusatznutzen gegenüber der ZVT ableiten. Daher wird im vorliegenden Dossier auf die Darstellung von Subgruppen verzichtet.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Es besteht dabei internationaler Konsens, dass Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator (häufig als nicht adjustierte indirekte Vergleiche bezeichnet) regelhaft keine valide

Analysemethode darstellen⁸. Eine Ausnahme kann das Vorliegen von dramatischen Effekten sein. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche⁹ oder komplexere Netzwerk-Meta-Analysen (auch als „Mixed Treatment Comparison [MTC] Meta-Analysen“ oder „Multiple Treatment Meta-Analysen“ bezeichnet) für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche berechnet werden. Aktuelle Verfahren wurden beispielsweise von Lu und Ades (2004)¹⁰ und Rücker (2012)¹¹ vorgestellt.

Alle Verfahren für indirekte Vergleiche gehen im Prinzip von den gleichen zentralen Annahmen aus. Hierbei handelt es sich um die Annahmen der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien, der Homogenität der paarweisen Vergleiche und der Konsistenz zwischen direkter und indirekter Evidenz 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 ist¹².

Das Ergebnis eines indirekten Vergleichs kann maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen. Als Brückenkomparatoren sind dabei insbesondere Interventionen zu berücksichtigen, für die sowohl zum bewertenden Arzneimittel als auch zur zweckmäßigen Vergleichstherapie mindestens eine direkt vergleichende Studie vorliegt (Brückenkomparatoren ersten Grades). Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik für alle relevanten Endpunkte genau und reproduzierbar zu beschreiben und die zentralen Annahmen zu untersuchen^{13, 14, 15}

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

- *Benennung aller potentiellen Brückenkomparatoren ersten Grades und ggf. Begründung für die Auswahl.*

⁸ Bender R, Schwenke C, Schmoor C, Hauschke D. Stellenwert von Ergebnissen aus indirekten Vergleichen - Gemeinsame Stellungnahme von IQWiG, GMDS und IBS-DR [online]. [Zugriff: 31.10.2016]. URL: http://www.gmds.de/pdf/publikationen/stellungnahmen/120202_IQWIG_GMDS_IBS_DR.pdf.

⁹ Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Epidemiol* 1997; 50(6): 683-691.

¹⁰ Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Stat Med* 2004; 23(20): 3105-3124.

¹¹ Rücker G. Network meta-analysis, electrical networks and graph theory. *Res Synth Methods* 2012; 3(4): 312-324.

¹² Schöttker B, Lüthmann D, Boukhemair D, Raspe H. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.

¹³ 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.

¹⁴ Song F, Xiong T, Parekh-Bhurke S, Loke YK, Sutton AJ, Eastwood AJ et al. Inconsistency between direct and indirect comparisons of competing interventions: meta-epidemiological study *BMJ* 2011; 343 :d4909

¹⁵ Donegan S, Williamson P, D'Alessandro U, Tudur Smith C. Assessing key assumptions of network meta-analysis: a review of methods. *Res Synth Methods* 2013; 4(4): 291-323.

- *Genaue Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayes'schen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten, die Art der Untersuchung der Konvergenz der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*
- *Art der Prüfung der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien.*
- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*
- *Art der Prüfung der Konsistenzannahme im Netzwerk.*
- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms inklusive der einzulesenden Daten 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.*

Nicht zutreffend.

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)

Falls für die Bewertung des Zusatznutzens mehrere Komparatoren (z.B. Wirkstoffe) herangezogen werden, sind die Aussagen zum Zusatznutzen primär gegenüber der Gesamtheit der gewählten Komparatoren durchzuführen (z. B. basierend auf Meta-Analysen unter gemeinsamer Betrachtung aller direkt vergleichender Studien). Spezifische methodische Argumente, die gegen eine gemeinsame Analyse sprechen (z. B. statistische oder inhaltliche Heterogenität), sind davon unbenommen. Eine zusammenfassende Aussage zum Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist in jedem Fall erforderlich.

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, Angabe zu geplanten und durchgeführten Datenschnitten und Therapiearme. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-9: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
COAST-V I1F-MC-RHBV NCT02696785	ja	ja	abgeschlossen	Gesamtbehandlungsdauer 52 Wochen ^a	<ul style="list-style-type: none"> • Ixekizumab Q2W • Ixekizumab Q4W • Adalimumab Q2W • Placebo
COAST-W I1F-MC-RHBW NCT02696798	ja	ja	abgeschlossen	Gesamtbehandlungsdauer 52 Wochen ^b	<ul style="list-style-type: none"> • Ixekizumab Q2W • Ixekizumab Q4W • Placebo
COAST-X I1F-MC-RHBX NCT02757352	ja	ja	abgeschlossen	Gesamtbehandlungsdauer 52 Wochen ^c	<ul style="list-style-type: none"> • Ixekizumab Q2W • Ixekizumab Q4W • Placebo
COAST-Y I1F-MC-RHBY NCT03129100	ja	ja	laufend	Gesamtbehandlungsdauer 104 Wochen ^d	<ul style="list-style-type: none"> • Ixekizumab Q2W • Ixekizumab Q4W • Placebo
I1F-MC-RHAO NCT01870284	nein	ja	abgebrochen	16 Wochen	<ul style="list-style-type: none"> • Ixekizumab Q2W • Ixekizumab Q4W • Adalimumab Q2W • Placebo
16721 I1F-MC-RHCH NCT04285229	nein	ja	laufend	16 Wochen	<ul style="list-style-type: none"> • Ixekizumab • Placebo
Abkürzungen: Q2/4W: einmal alle 2/4 Wochen. ^a Doppelblinde, aktivkontrollierte und Placebo-kontrollierte Phase bis Woche 16. ^b Doppelblinde, Placebo-kontrollierte Phase bis Woche 16. ^c Wechsel der Behandlung nach 16 Wochen möglich. ^d Langzeit Extensionsstudie für die Patienten aus COAST-V, -W und -X.					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-9 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 hat den Stand 25.05.2020.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-9 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-10: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
COAST-V I1F-MC-RHBV NCT02696785	A6: Studiendauer zu kurz
COAST-W I1F-MC-RHBW NCT02696798	A3: Andere ZVT A6: Studiendauer zu kurz
COAST-X I1F-MC-RHBX NCT02757352	A3: Andere ZVT A6: Studiendauer zu kurz
COAST-Y I1F-MC-RHBY NCT03129100	A3: Andere ZVT
I1F-MC-RHAO NCT01870284	Die Studie wurde abgebrochen. Es wurde kein Patient eingeschlossen.
16721 I1F-MC-RHCH NCT04285229	A3: Andere ZVT A6: Studiendauer zu kurz A7: Keine Ergebnisse verfügbar, Start der Studie war 04/2020

Für die Ableitung des Zusatznutzens konnten keine Studien identifiziert werden. Jedoch werden die RCT COAST-V, COAST-W und COAST-X zur Darstellung des medizinischen Nutzens von Ixekizumab in der vorliegenden Indikation herangezogen und die Studienergebnisse entsprechend unter 4.3.1.2 und 4.3.1.3 dargestellt. Diese Studien stellen die von der EMA akzeptierten Zulassungsstudien dar. Sie werden als geeignet zur Darstellung des medizinischen Nutzens von Ixekizumab angesehen.

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.

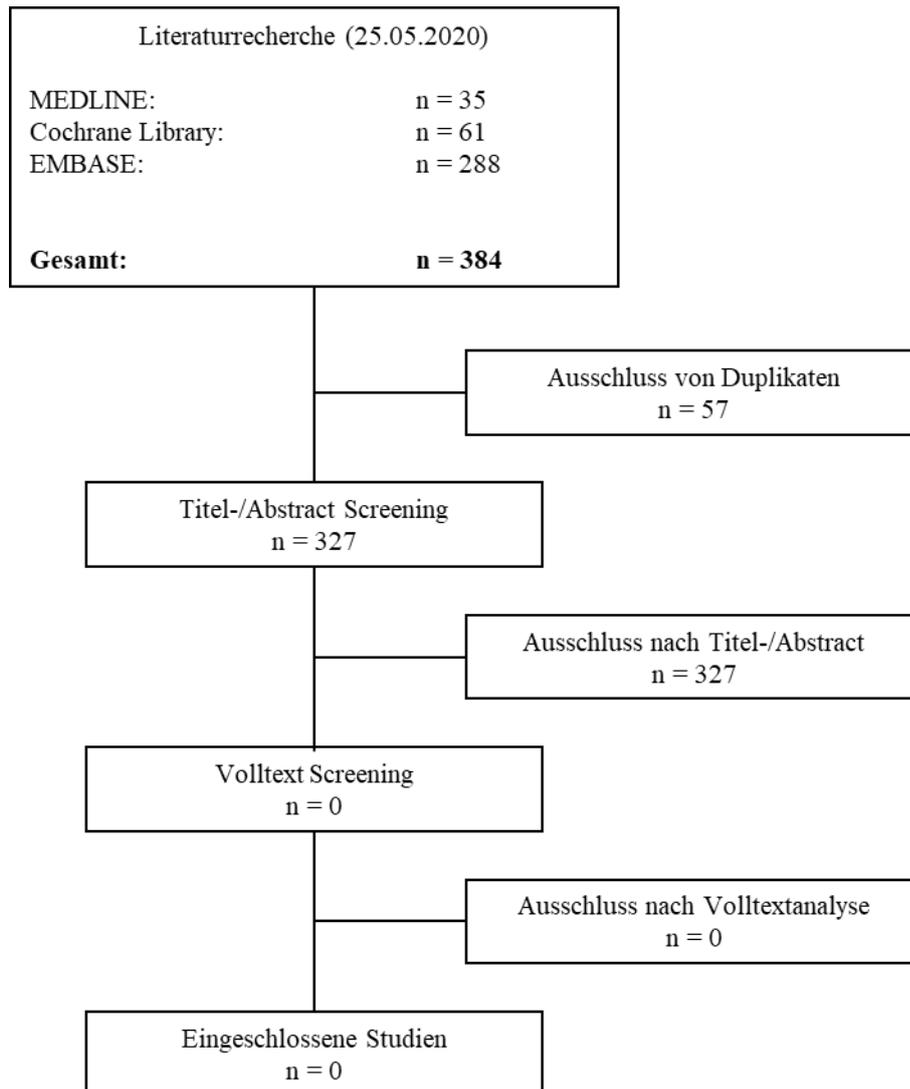


Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel
Abkürzungen: n: Anzahl der Treffer.

Insgesamt wurden 384 Treffer in den durchsuchten Datenbanken erzielt. Nach dem Ausschluss von 57 Duplikaten wurden 327 Publikationen anhand von Titel und Abstract bewertet. Es wurden alle 327 Treffer im Titel- und Abstractscreening ausgeschlossen. Letztlich wurde keine Publikation mit einer relevanten Studie identifiziert.

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister / Studienergebnisdatenbank 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 4-9) 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 4-11: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank 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)
Es wurde keine relevante Studie identifiziert.				
a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-11 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 hat den Stand 25.05.2020.

4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des G-BA identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (z. B. Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-9) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche bzw. Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

[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 4-12: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Relevante Quellen ^a	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern / Studienergebnis datenbanken identifiziert (ja/nein)
Es wurde keine relevante Studie/Quelle identifiziert.				
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.				

Auf der Homepage des G-BA wurden zu den für diese Nutzenbewertung relevanten Studien keine ergänzenden Informationen gefunden.

Zum Wirkstoff Ixekizumab sind zwei Nutzenbewertungsverfahren abgeschlossen:

- Vorgangsnummer 2017-03-01-D-275
 - Indikation: Plaque-Psoriasis (Hauterkrankungen), Beschluss vom 17.08.2017 [36]
- Vorgangsnummer 2018-03-01-D-343
 - Indikation: Psoriasis-Arthritis (Krankheiten des Muskel-Skelett-Systems), Beschluss vom 16.08.2018 [37]

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-12 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.

Stand der Information ist 25.05.2020.

4.3.1.1.5 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, 4.3.1.1.3 und 4.3.1.1.4) 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 aller verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.3.1.4 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 4-13: 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)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^d (ja/nein [Zitat])
placebokontrolliert						
Es wurde keine relevante Studie identifiziert.						
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
Es wurde keine relevante Studie identifiziert.						
<p>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 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.</p>						

Für die Bewertung des Zusatznutzens konnten keine relevanten Studien identifiziert werden. Im Folgenden werden jedoch die pivotalen Studien mit Ixekizumab bei Patienten mit aktiver axSpA beschrieben und deren Ergebnisse zum medizinischen Nutzen dargestellt.

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. Falls Teilpopulationen berücksichtigt werden, ist die Charakterisierung der Studienpopulation auch für diese Teilpopulation durchzuführen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Geben Sie bei den Datenschnitten auch den Anlass des Datenschnittes an. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

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

Tabelle 4-14: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
COAST-V IIF-MC-RHBV NCT02696785	Multizentrisch, randomisiert, doppelblind, aktiv- und Placebo- kontrolliert, Phase 3	Erwachsene Patienten mit aktiver AS, die keine vorherige Behandlung mit bDMARDs erhalten haben.	<ul style="list-style-type: none"> • 80 mg IXE Q2W (n = 83) • 80 mg IXE Q4W (n = 81) • 40 mg Adalimumab Q2W (n = 90) • Placebo (n = 87) 	<p>Gesamtbehandlungsdauer 1 Jahr</p> <p>Aufteilung der Studie in vier Perioden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Periode 1: Screening-Phase, beginnend 42 Tage vor Periode 2 • Periode 2: kontrollierte Behandlungsphase von Woche 0 bis einschließlich Woche 16 • Periode 3: Langzeitbeobachtung von Woche 16 bis einschließlich Woche 52 <p>Periode 4: Post-Treatment Follow-Up mit einer Dauer von mindestens 12 Wochen nach der letzten Behandlung oder nach vorzeitigem Studienabbruch</p>	84 Zentren in 12 Ländern (Tschechien, Deutschland, Ungarn, Niederlande, Polen, Russland, Kanada, Japan, Südkorea, Mexiko, Taiwan, USA)	<p><u>Primärer Endpunkt:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • ASAS40-Ansprechen <p><u>Sekundäre Endpunkte</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • ASAS20-Ansprechen • BASDAI50-Ansprechen und BASDAI-Veränderung • ASDAS-Ansprechen < 1,3/ < 2,1 • BASFI-Veränderung • EQ-5D-5L VAS-Veränderung • Fatigue NRS-Veränderung • SF-36-Veränderung • ASAS HI-Veränderung • Sicherheit (UE, SUE, Therapieabbrüche aufgrund von UE, AESI)

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

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
COAST-W I1F-MC-RHBW NCT02696798	Multizentrisch, randomisiert, doppelblind, Placebo- kontrolliert, Phase 3	Erwachsene Patienten mit AS und vorherigem unzureichenden Ansprechen auf oder einer Unverträglichkeit gegenüber 1 oder 2 TNFi	<ul style="list-style-type: none"> • 80 mg IXE Q2W (n = 98) • 80 mg IXE Q4W (n = 114) • Placebo (n = 104) 	Gesamtbehandlungsdauer 1 Jahr Aufteilung der Studie in vier Perioden: <ul style="list-style-type: none"> • Periode 1: Screening-Phase, bis zu 42 Tage vor Periode 2 • Periode 2: kontrollierte Behandlungsphase von Woche 0 bis einschließlich Woche 16 • Periode 3: Langzeitbeobachtung von Woche 16 bis einschließlich Woche 52 • Periode 4: Post-Treatment Follow-Up mit einer Dauer von mindestens 12 Wochen nach der letzten Behandlung oder nach vorzeitigem Studienabbruch 	106 Zentren in 15 Ländern (Asien, Nord und Südamerika, Europa)	<u>Primärer Endpunkt:</u> <ul style="list-style-type: none"> • ASAS40-Ansprechen <u>Sekundäre Endpunkte</u> <ul style="list-style-type: none"> • ASAS20-Ansprechen • BASDAI50-Ansprechen und BASDAI-Veränderung • ASDAS-Ansprechen < 2,1 • BASFI-Veränderung • EQ-5D-5L VAS-Veränderung • Fatigue NRS-Veränderung • SF-36-Veränderung • ASAS HI-Veränderung • Sicherheit (UE, SUE, Therapieabbrüche aufgrund von UE, AESI)

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

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
COAST-X I1F-MC-RHBX NCT02757352	Multizentrisch, randomisiert, doppelblind, Placebo- kontrolliert, Phase 3	Patienten mit aktiver nr-axSpA, die keine vorherige Behandlung mit bDMARDs erhalten haben	<ul style="list-style-type: none"> • 80 mg IXE Q2W (n = 102) • 80 mg IXE Q4W (n = 96) • Placebo (n = 105) 	Gesamtbehandlungsdauer 52 Wochen Aufteilung der Studie in drei Perioden: <ul style="list-style-type: none"> • Periode 1: Screening-Phase, bis zu 42 Tage vor Periode 2 • Periode 2: Behandlungsphase von Woche 0 bis einschließlich Woche 52 • Periode 3: Post-Treatment Follow-Up mit einer Dauer von mindestens 12 Wochen nach der letzten Behandlung oder nach vorzeitigem Studienabbruch 	106 Zentren in 15 Ländern	<u>Primärer Endpunkt:</u> <ul style="list-style-type: none"> • ASAS40-Ansprechen <u>Sekundäre Endpunkte</u> <ul style="list-style-type: none"> • ASAS20-Ansprechen • BASDAI50-Ansprechen und BASDAI-Veränderung • ASDAS-Ansprechen < 2,1 • BASFI-Veränderung • EQ-5D-5L VAS-Veränderung • Fatigue NRS-Veränderung • SF-36-Veränderung • ASAS HI-Veränderung • Sicherheit (UE, SUE, Therapieabbrüche aufgrund von UE, AESI)

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

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
	<RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	<relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>		<ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>		
<p>Abkürzungen: AS: ankylosierende Spondylitis; ASAS: Assessment of Spondyloarthritis International Society; ASAS HI: ASAS Health Index; ASAS20/40: Assessment of Spondyloarthritis International Society 20/40 Score; ASDAS: Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; BASDAI: Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; BASFI: Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index; bDMARD: biologische krankheitsmodifizierende Antirheumatika (biologische Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drugs; EQ-5D-5L: EuroQol-5 Dimension-5 Level; IXE: Ixekizumab; mg: Milligramm; n: Anzahl der Patienten; nr-axSpA: nicht-röntgenologische axSpA; NRS: Numeric Rating Scale; Q2/4W: einmal alle 2/4 Wochen; SF-36: Short Form-36; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TNFi: Tumornekrosefaktor-alpha-Inhibitor; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: Visual Analog Scale.</p>						

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. In der Beschreibung der Studien sollten Informationen zur Behandlungsdauer sowie zu geplanter und tatsächlicher Beobachtungsdauer enthalten sein. Sofern sich die Beobachtungsdauer zwischen den relevanten Endpunkten unterscheidet, sind diese unterschiedlichen Beobachtungsdauern endpunktbezogen anzugeben. Beschreiben Sie zudem, ob und aus welchem Anlass verschiedene Datenschnitte durchgeführt wurden oder noch geplant sind. Geben Sie dabei auch an, ob diese Datenschnitte jeweils vorab (d.h. im statistischen Analyseplan) geplant waren. In der Regel ist nur die Darstellung von a priori geplanten oder von Zulassungsbehörden geforderten Datenschnitten erforderlich. 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.

COAST-V

Das wesentliche Ziel der Studie COAST-V bestand darin, die Sicherheit und Wirksamkeit von Ixekizumab in bDMARD-naiven Studienteilnehmern mit AS (Teilpopulation a1) im Vergleich zu Placebo zu evaluieren. Ein Adalimumab-Behandlungsarm diente als aktive Kontrolle zum Vergleich mit Placebo und interne Referenz. Das Mitführen des aktiven Behandlungsarms bot zusätzlichen Kontext zur Einordnung der Studienergebnisse und ermöglichte die Unterscheidung zwischen einer nicht schlüssigen Studie, in der Adalimumab keine signifikante Trennung gegenüber Placebo aufweist, und einer negativen Studie, in der Adalimumab eine signifikante Trennung gegenüber Placebo aufweist, Ixekizumab aber nicht.

Bei der Studie COAST-V handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde Phase 3 Studie von insgesamt 52 Wochen Dauer, wovon 16 Wochen Placebo-kontrolliert waren (Abbildung 4-2).

Der primäre Endpunkt dieser Studie war der Anteil der Teilnehmer, die ein ASAS40-Ansprechen in Woche 16 erreichten; zu den sekundären Endpunkten gehörten Variablen wie Krankheitsaktivität, Schmerz, körperliche Funktionsfähigkeit, Steifheit/Beweglichkeit der Wirbelsäule, Lebensqualität, Laborwerte, Bildgebung etc. und das Sicherheitsprofil.

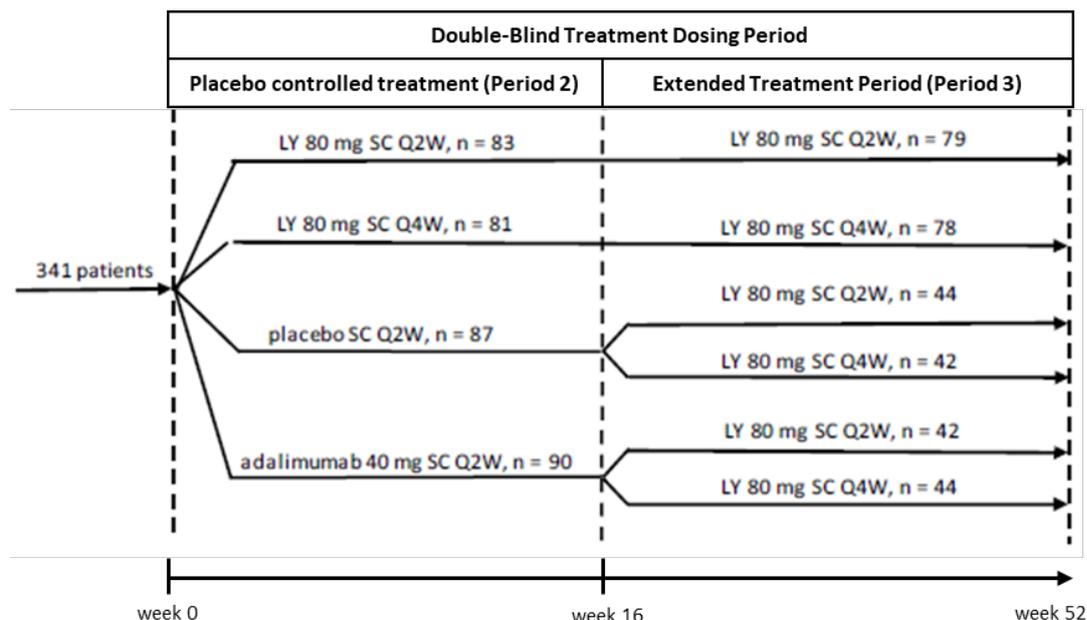


Abbildung 4-2: Design der Studie COAST-V

Abkürzungen: LY: Ixekizumab; mg: Milligramm; n: Anzahl; Q2/4W: einmal alle 2/4 Wochen; SC: subkutan.

Die folgende Tabelle gibt einen Überblick über die wesentlichen Kriterien, nach denen der Einschluss der Patienten in der Studie COAST-V erfolgte:

Tabelle 4-15: Wesentliche Ein- und Ausschlusskriterien der Studie COAST-V

Haupt-Einschlusskriterien	Haupt-Ausschlusskriterien
<ul style="list-style-type: none"> • 18 Jahre oder älter und bDMARD-naiv • Gesicherte Diagnose einer AS mit radiologisch bestimmter Sakroiliitis nach den modifizierten New York Kriterien und mindestens 1 SpA Kriterium nach ASAS • Durch Anamnese dokumentierte Rückenschmerzen für ≥ 3 Monate und Alter bei Krankheitsbeginn < 45 Jahre • Aktive Erkrankung zu den Zeitpunkten Screening und Baseline definiert als: <ul style="list-style-type: none"> ○ BASDAI ≥ 4 ○ Punktwert von ≥ 4 auf einer NRS für Rückenschmerzen • Unzureichendes Ansprechen auf mindestens zwei NSAR <i>oder</i> Unverträglichkeit gegenüber NSAR in der Krankengeschichte • Durch Anamnese dokumentierte Behandlung der axSpA für mindestens 12 Wochen 	<ul style="list-style-type: none"> • Totale Spinalankylose • Aktive oder kürzlich aufgetretene Infektionserkrankungen • Aktuelle oder vorausgegangene lymphoproliferative oder maligne Erkrankungen (< 5 Jahre vor Baseline), andere Krankheiten (z.B. systemische entzündliche Erkrankungen oder chronische Schmerzerkrankungen wie Fibromyalgie) • Alle Kontraindikationen gegenüber Adalimumab • Aktive Morbus Crohn oder Colitis ulcerosa-Erkrankungen innerhalb der letzten 6 Monate vor Beginn der Studie • Patienten mit einer akuten Uveitis anterior innerhalb der letzten 4 Wochen vor Baseline. • Unkontrollierte zerebrovaskuläre, kardiovaskuläre, respiratorische, hepatische, renale, gastrointestinale, endokrine, hämatologische, neurologische oder neuropsychiatrische Erkrankungen • Kürzlich erfolgter Suizidversuch • Patienten, die eine der folgenden Medikationen in den

	letzten 4 Wochen vor der Randomisierung erhielten: <ol style="list-style-type: none"> a. Sulfasalazin (> 3 mg/Tag) b. Hydroxychloroquin c. Methotrexat (> 25 mg/Woche) d. Prednison oder Äquivalent (> 10 mg/Tag) <ul style="list-style-type: none"> • Änderungen der NSAR-Dosis in den letzten 2 Wochen vor der Randomisierung
Abkürzungen: AS: ankylosierende Spondylitis; ASAS: Assessment of Spondyloarthritis international Society; BASDAI: Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; mg: Milligramm; NRS: Numeric Rating Scale; NSAR: nicht-steroidale Antirheumatika; SpA: Spondyloarthritis; z.B.: zum Beispiel. Quelle: [9] und [1]	

Insgesamt wurden 341 Patienten randomisiert. Die Stratifikation erfolgte nach Herkunftsland und CRP-Status zu Baseline (normal [≤ 5 mg/mL] oder erhöht [> 5 mg/mL]). Der erste Patient wurde am 20.06.2016 eingeschlossen. Der letzte Patient beendete die Studienvisite zu Woche 16 am 08.12.2017, und es erfolgte eine Interims-Sperre der Datenbank und Entblindung. Die Analysen aus der Woche 16 werden als Primäranalyse behandelt, da alle primären und die wichtigsten sekundären Endpunkte zu diesem Zeitpunkt ausgewertet wurden. Unter Berücksichtigung der demografischen und krankheitsspezifischen Charakteristika der Studienpopulation lassen sich die Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext übertragen.

COAST-W

Das wesentliche Ziel der Studie COAST-W bestand darin, die Sicherheit und Wirksamkeit von Ixekizumab bei TNFi-vorbehandelten Patienten mit AS gegenüber Placebo zu evaluieren.

Bei der Studie COAST-W handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde Phase 3 Studie von insgesamt 52 Wochen Dauer, wovon 16 Wochen Placebo-kontrolliert waren (Abbildung 4-3).

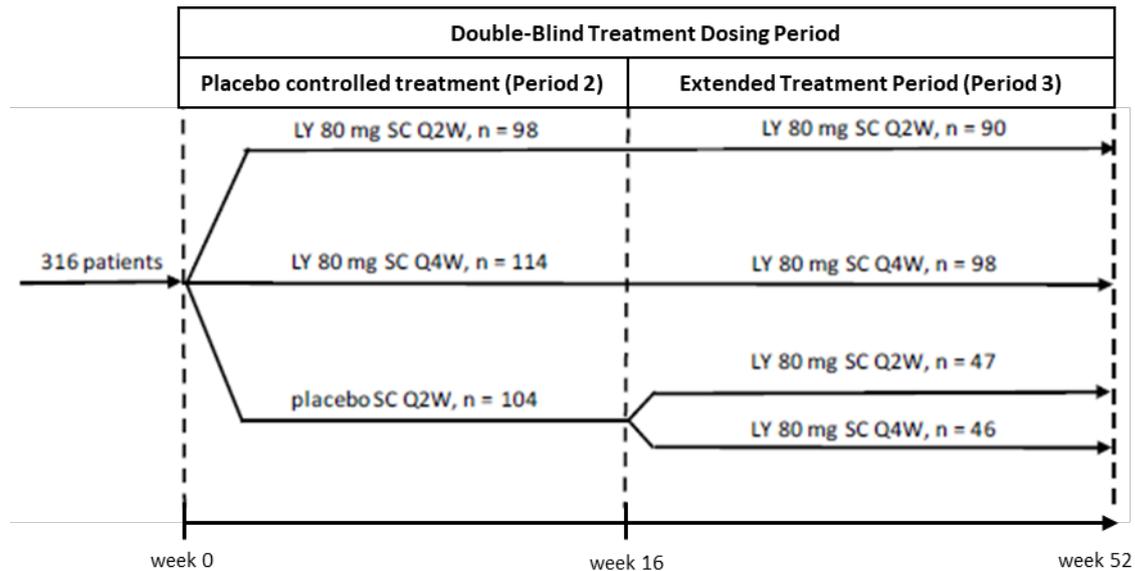


Abbildung 4-3: Design der Studie COAST-W

Abkürzungen: LY: Ixekizumab; mg: Milligramm; n: Anzahl; Q2/4W: einmal alle 2/4 Wochen; SC: subkutan.

Der primäre Endpunkt dieser Studie ist identisch zum primären Endpunkt der Studie COAST-V, und auch die sekundären Endpunkte entsprechen fast ausnahmslos denen der Studie COAST-V (Tabelle 4-14). Die wesentlichen Selektionskriterien für den Studieneinschluss in der COAST-W sind in Tabelle 4-16 zusammengefasst.

Tabelle 4-16: Wesentliche Ein- und Ausschlusskriterien der Studie COAST-W

Haupt-Einschlusskriterien	Haupt-Ausschlusskriterien
<ul style="list-style-type: none"> • 18 Jahre oder älter • TNFi-vorbehandelt (vorhergehende Behandlung mit einem oder zwei TNFi und Abbruch der Behandlung mit mindestens einem TNFi wegen Unverträglichkeit oder unzureichendem Ansprechen auf eine mindestens 12-wöchige TNFi-Behandlung bei adäquater Dosis) • Gesicherte Diagnose einer AS mit radiologisch bestimmter Sakroiliitis nach den modifizierten New York Kriterien und mindestens 1 SpA Kriterium nach ASAS • Durch Anamnese dokumentierte Rückenschmerzen für ≥ 3 Monate und Alter bei Krankheitsbeginn < 45 Jahre • Aktive Erkrankung zu den Zeitpunkten Screening und Baseline definiert als: <ul style="list-style-type: none"> ○ BASDAI ≥ 4 ○ Punktwert von ≥ 4 auf einer NRS für Rückenschmerzen • Unzureichendes Ansprechen auf mindestens zwei NSAR <i>oder</i> Unverträglichkeit gegenüber NSAR in der Krankengeschichte • Durch Anamnese dokumentierte Behandlung der axSpA für mindestens 12 Wochen 	<ul style="list-style-type: none"> • Totale Spinalankylose • Aktive oder kürzlich aufgetretene Infektionserkrankungen • Aktuelle oder vorausgegangene lymphoproliferative oder maligne Erkrankungen (< 5 Jahre vor Baseline), andere Krankheiten (z.B. systemische entzündliche Erkrankungen oder chronische Schmerzerkrankungen wie Fibromyalgie) • Andere biologische oder immunmodulatorische Behandlungen als TNFi oder chirurgische Eingriffe, die ein nichtakzeptables Gesundheitsrisiko für die Patienten darstellen oder die Studienergebnisse verzerren könnten • Aktive Morbus Crohn oder Colitis ulcerosa-Erkrankungen innerhalb der letzten 6 Monate vor Beginn der Studie • Patienten mit einer akuten Uveitis anterior innerhalb der letzten 4 Wochen vor Baseline • Unkontrollierte zerebrovaskuläre, kardiovaskuläre, respiratorische, hepatische, renale, gastrointestinale, endokrine, hämatologische, neurologische oder neuropsychiatrische Erkrankungen • Kürzlich erfolgter Suizidversuch • Patienten, die eine der folgenden Medikationen in den letzten 4 Wochen vor der Randomisierung erhielten: <ol style="list-style-type: none"> a. Sulfasalazin (> 3 mg/Tag) b. Hydroxychloroquin c. Methotrexat (> 25 mg/Woche) d. Prednison oder Äquivalent (> 10 mg/Tag) • Änderungen der NSAR-Dosis in den letzten 2 Wochen vor Baseline-Randomisierung
<p>Abkürzungen: AS: ankylosierende Spondylitis; ASAS: Assessment of Spondyloarthritis international Society; axSpA: axiale Spondyloarthritis; BASDAI: Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; mg: Milligramm; NRS: Numeric Rating Scale; NSAR: nicht-steroidale Antirheumatika; SpA: Spondyloarthritis; TNFi: Tumornekrosefaktor-alpha-Inhibitor; z.B.: zum Beispiel.</p> <p>Quelle: [7] und [2]</p>	

Insgesamt wurden 316 Patienten randomisiert. Die Stratifikation erfolgt nach Herkunftsland, CRP-Status zu Baseline (normal oder erhöht) und der Zahl der bereits eingenommenen TNFi (1 oder 2). Die Gesamtstudiendauer betrug 52 Wochen. Der erste Patient wurde am 10.05.2016 eingeschlossen. Der letzte Patient beendete die Studienvsiste zu Woche 16 am 18.05.2018, und es erfolgte eine Interims-Sperre der Datenbank und Entblindung. Die Analysen aus der Woche 16 werden als Primäranalyse behandelt, da alle primären und die wichtigsten sekundären Endpunkte zu diesem Zeitpunkt ausgewertet wurden. Unter Berücksichtigung der

demografischen und krankheitsspezifischen Charakteristika der Studienpopulation lassen sich die Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext übertragen.

COAST-X

Das wesentliche Ziel der Studie COAST-X bestand darin, die Sicherheit und Wirksamkeit von Ixekizumab in bDMARD-naiven Studienteilnehmern mit nr-axSpA im Vergleich zu Placebo zu evaluieren.

Bei der Studie COAST-X handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, kontrollierte Phase 3 Studie von 52 Wochen Dauer (Abbildung 4-4).

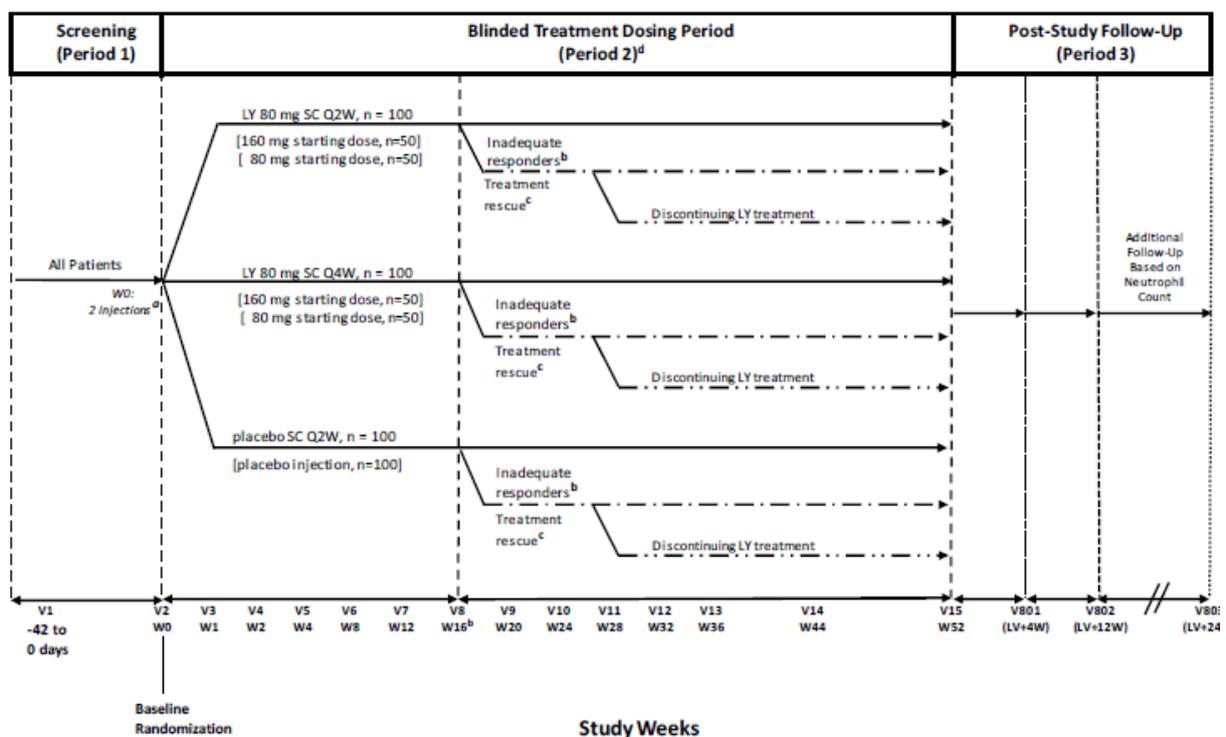


Abbildung 4-4: Design der Studie COAST-X

Abkürzungen: DMARD: krankheitsmodifizierende Antirheumatika (Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs); ETV: Studienvisite bei frühzeitigem Beenden der Studie (Early Termination Visit); LV: letzte Studienvisite (Last Visit); LY: Ixekizumab; mg: Milligramm; n: Anzahl; NSAID: nicht-steroidale Antirheumatika (Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs); Q2/4W: einmal alle 2/4 Wochen; SC: subkutan; TNF: Tumornekrosefaktor; V: Studienvisite (Study Visit); W: Woche.

^a Alle Patienten erhielten zwei Injektionen zu Baseline in Woche 0, um die Verblindung bei der Startdosis von 80 mg und 160 mg Ixekizumab oder Placebo zu erhalten.

^b Ab Woche 16 bis Woche 44 konnte jeder Patient, unabhängig von seiner ursprünglichen Behandlungsgruppe, durch einen Prüfarzt auf der Grundlage der klinischen Bewertung als unzureichender Responder eingestuft werden und eine Rescue-Therapie erhalten. Zu diesem Zeitpunkt konnten nach Ermessen des Prüfarztes Änderungen in der Grundtherapie (einschließlich, aber nicht beschränkt auf NSAR, nicht-biologische DMARDs oder eine

biologische Rescue-Therapie) vorgenommen werden, während der Prüfarzt für die ursprüngliche randomisierte Behandlungszuweisung verblindet blieb. Änderungen der eingenommenen Medikamente zu diesem Zeitpunkt konnten eine Änderung der Dosis von NSAR oder nicht-biologischen DMARDs sein wie auch die Einführung neuer Medikamente. Der Prüfarzt konnte sich auch für die biologische Rescue-Therapie mit Ixekizumab 80 mg Q2W mit einer Startdosis von 80 mg entscheiden.

^c Nach Änderungen der Behandlung waren die Prüfarzte gehalten, den klinischen Status des Patienten gegebenenfalls neu zu bewerten, um die Wirkung von Behandlungsänderungen zu beurteilen. Die deutsche Leitlinie empfiehlt die Überprüfung der Effektivität einer Therapie nach 12 Wochen; wenn ein Patient jedoch nach Ansicht des Prüfarztes keine klinische Verbesserung nach mindestens 8 Wochen der 80 mg Q2W-Behandlung mit Ixekizumab aufwies, konnte der Prüfarzt diese abbrechen und dem Patienten andere medizinische Therapien anbieten (gegebenenfalls auch einen TNFi). Diese Patienten sollten bis zur Woche 52 in der Studie bleiben.

^d Patienten, die mindestens eine Studiendosis eingenommen hatten und die die Studienbehandlung vor Woche 16 abbrechen oder an der Studie weiterhin teilnahmen (unabhängig vom Zeitpunkt), mussten einen ETV absolvieren und für mindestens 12 Wochen nach dem ETV oder der letzten planmäßigen Studienvsiste nachbeobachtet werden. Für Patienten, deren ETV oder letzte planmäßige Studienvsiste länger als 12 Wochen nach der letzten Dosis der Studienmedikation lag, war dies nicht erforderlich. Die Studienvsiste V801 und V802 waren erforderlich für Patienten in der Nachbeobachtungszeit nach der Studie; V803 konnte je nach Neutrophilenzahl erforderlich sein.

Der primäre Endpunkt dieser Studie ist identisch mit demjenigen der Studien COAST-V und COAST-W; inhaltlich entsprechen die sekundären Endpunkte ebenfalls weitestgehend den zuvor genannten Studien. Die Studie COAST-X wurde so durchgeführt, dass die Zulassungsanforderungen verschiedener Regulierungsbehörden erfüllt werden konnten. Für die Zulassung in Europa wurde die Auswertung des primären Endpunkts zu Woche 16 von der EMA gefordert.

Tabelle 4-17: Wesentliche Ein- und Ausschlusskriterien der Studie COAST-X

Haupt-Einschlusskriterien	Haupt-Ausschlusskriterien
<ul style="list-style-type: none"> • 18 Jahre oder älter • Sakroiliitis im MRT nach ASAS/OMERACT Kriterien und mindestens 1 SpA-Kriterium nach ASAS <i>oder</i> • HLA-B27 positiv und mindestens zwei zusätzliche SpA-Kriterien nach ASAS • Durch Anamnese dokumentierte Rückenschmerzen für ≥ 3 Monate und Alter bei Krankheitsbeginn < 45 Jahre • Aktive Erkrankung definiert als: <ul style="list-style-type: none"> ○ BASDAI ≥ 4 ○ Punktwert von ≥ 4 auf einer NRS für Rückenschmerzen • Objektive Anzeichen einer Entzündung durch Nachweis einer Sakroiliitis im MRT oder erhöhter CRP-Spiegel • Unzureichendes Ansprechen auf mindestens zwei NSAR <i>oder</i> Unverträglichkeit gegenüber 	<ul style="list-style-type: none"> • Patienten mit AS nach den New York Kriterien • Andere systemische inflammatorische Erkrankungen oder chronische Schmerzzustände in der Anamnese • Aktiver Morbus Crohn oder Colitis ulcerosa • Patienten mit einer akuten Uveitis anterior innerhalb der letzten 4 Wochen vor Baseline • Vorherige Behandlung mit bDMARDs • Änderungen der NSAR-Dosis in den letzten 2 Wochen vor Randomisierung

NSAR in der Krankengeschichte <ul style="list-style-type: none"> Durch Anamnese dokumentierte Behandlung der axSpA für mindestens 12 Wochen 	
Abkürzungen: AS: ankylosierende Spondylitis; ASAS: Assessment of Spondyloarthritis international Society; axSpA: axiale Spondyloarthritis; BASDAI: Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; bDMARD: biological Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs; CRP: C-reaktives Protein; L: Liter; mg: Milligramm; MRT: Magnetresonanztomographie; NRS: Numeric Rating Scale; NSAR: nicht-steroidale Antirheumatika; SpA: Spondyloarthritis. Quelle: [14] und [3]	

Insgesamt wurden 303 Patienten randomisiert und nach ihrem MRT- und CRP-Status zu Baseline in die folgenden drei Strata eingeteilt:

- Positiver MRT-Status und CRP-Spiegel erhöht
- Positiver MRT-Status und CRP-Spiegel im Normbereich
- Negativer MRT-Status und CRP-Spiegel erhöht.

Darüber hinaus erfolgte die Stratifikation nach dem Herkunftsland. Die Gesamtstudiendauer betrug 52 Wochen. Der erste Patient wurde am 01.08.2016 eingeschlossen. Der letzte Patient beendete die Studienvsiste zu Woche 52 am 01.03.2019, und es erfolgte eine Interims-Sperre der Datenbank und Entblindung. Die Analysen aus der Woche 52 werden als Primäranalyse behandelt, da alle primären und die wichtigsten sekundären Endpunkte zu diesem Zeitpunkt bewertet waren. Unter Berücksichtigung der demografischen und krankheitsspezifischen Charakteristika der Studienpopulation lassen sich die Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext übertragen.

Tabelle 4-18: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Arm Studie	80 mg IXE Q4W	Placebo	Referenzarm
COAST-V IIF-MC-RHBV	80 mg oder 160 mg IXE Startdosis (letztere verabreicht als zwei 80 mg s.c. Injektionen), danach 80 mg Q4W beginnend in Woche 4	Patienten im Placebo-Arm erhielten eine Placebo-Spritze alle zwei Wochen.	Adalimumab 40 mg Q2W
COAST-W IIF-MC-RHBW			Keine
COAST-X IIF-MC-RHBX			Keine
Abkürzungen: IXE: Ixekizumab; mg: Milligramm; s.c.: subkutan; Q2/4W: einmal alle 2/4 Wochen. In allen drei Studien wurde jeweils auch ein IXE-Arm mit zweiwöchentlicher Dosierung von IXE 80 mg mitgeführt (nicht in Tabelle dargestellt). Diese Patienten erhielten 80 mg oder 160 mg IXE als Startdosis (letztere verabreicht als zwei 80 mg s.c. Injektionen), danach 80 mg Q2W beginnend in Woche 4.			

Charakterisierung der Studienpopulation der COAST-V Studie

Zur Charakterisierung der untersuchten Patientenpopulation wurden sowohl demografische als auch krankheitsspezifische Daten betrachtet.

Tabelle 4-19: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (demografische und krankheitsspezifische Charakteristika der Patienten aus COAST-V) [9]

COAST-V	80 mg IXE Q4W N = 81	Placebo N = 87 ^a	40 mg Adalimumab Q2W N = 90
Alter in Jahren, MW (SD)	41,0 (12,1)	42,7 (12,0)	41,8 (11,4)
Geschlecht, n (%)			
Männer	68 (84)	71 (83)	73 (81)
Frauen	13 (16)	15 (17)	17 (19)
Rasse, n (%)			
Weiß	52 (64)	52 (60)	57 (63)
Asiatisch	25 (31)	28 (33)	29 (32)
Andere	4 (5)	6 (7)	4 (4)
Gewicht, in kg, MW (SD)	77,6 (14,7)	79,9 (17,1)	78,2 (17,2)
< 70, n (%)	24 (30)	25 (29)	29 (32)
≥ 70, n (%)	57 (70)	61 (71)	61 (68)
Alter zu Krankheitsbeginn in Jahren, MW (SD)	25,4 (7,7)	26,4 (8,4)	26,5 (8,6)
Dauer der Symptome seit Krankheitsbeginn in Jahren, MW (SD)	15,8 (11,2)	16,6 (10,1)	15,6 (9,3)
Zeit seit der axSpA-Diagnose in Jahren, MW (SD)	8,3 (9,6)	6,8 (7,6)	7,5 (7,5)
Patienten mit positivem HLA-B27-Status, n (%)	75 (93)	76 (89)	82 (91)
Patienten mit NSAR zu Baseline, n (%)	72 (89)	78 (91)	83 (92)
Patienten mit csDMARDs zu Baseline, n (%)	33 (41)	31 (36)	32 (36)
Sulfasalazin	24 (30)	23 (27)	25 (28)
Methotrexat	9 (11)	8 (9)	8 (9)
CRP-Konzentration zu Baseline in mg/L, MW (SD)	12,2 (13,3)	16,0 (21,0)	12,5 (17,6)
Anzahl der Patienten mit CRP > 5 mg/L, n (%)	52 (64)	60 (70)	52 (58)
Globale Patientenbewertung der Krankheitsaktivität NRS, MW (SD)	6,9 (1,5)	7,1 (1,7)	7,1 (1,7)

COAST-V	80 mg IXE Q4W N = 81	Placebo N = 87 ^a	40 mg Adalimumab Q2W N = 90
Krankheitsassoziierte Skalen zu Baseline, MW (SD)			
ASDAS	3,7 (0,7)	3,9 (0,7)	3,7 (0,8)
BASDAI	6,8 (1,3)	6,8 (1,2)	6,7 (1,5)
BASFI	6,1 (1,8)	6,4 (1,9)	6,1 (2,1)
ASAS HI	7,5 (3,3)	8,1 (3,5)	8,2 (3,7)
SF-36 PCS	34,0 (7,5)	32,0 (8,3)	33,5 (8,3)
MRT SPARCC Wirbelsäule	14,5 (20,6)	15,8 (21,2)	20,0 (28,4)
MRT SPARCC Iliosakralgelenk	4,5 (9,1)	5,0 (9,6)	4,7 (11,2)
<p>Abkürzungen: ASDAS: Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score; ASAS HI: ASAS Health Index; axSpA: axiale Spondyloarthritis; BASDAI: Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; BASFI: Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index; CRP: C-reaktives Protein; csDMARD: konventionelle synthetische krankheitsmodifizierende Antirheumatika (conventional synthetic Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs); HLA-B27: Humanes Leukozytenantigen-B27; IXE: Ixekizumab; kg: Kilogramm; L: Liter; mg: Milligramm; MRT: Magnetresonanztomographie; MW: Mittelwert; N: Anzahl der randomisierten Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Merkmal; NRS: Numeric Rating Scale; NSAR: nicht-steroidales Antirheumatikum; Q2/4W: einmal alle 2/4 Wochen; SF-36 PCS: Short-Form-36 Physical Component Summary; SPARCC: Spondyloarthritis Research Consortium of Canada; SD: Standard Deviation (Standardabweichung).</p> <p>^a Der Placebo-Arm schließt einen Patienten aus, der während des Screenings ausgeschlossen und versehentlich dem Placebo-Arm zugewiesen wurde. Dieser Patient brach die Studie vor der Einnahme der Studienmedikation ab.</p> <p>Quelle: [9]</p>			

Demografische Charakteristika (COAST V)

Das mittlere (SD) Alter der Patienten im IXE Q4W-Arm lag bei 41,0 (12,1) Jahren, im Placebo-Arm bei 42,7 (12,0) Jahren und im Adalimumab-Arm bei 41,8 (11,4) Jahren. In Bezug auf die Geschlechterverteilung waren in allen Armen mehr Männer (81%-84%) eingeschlossen. Die Mehrheit der Studienteilnehmer war weiß (60%-64%) oder asiatischer Herkunft (31%-33%). Das mittlere Gewicht lag über die Behandlungsarme zwischen 77,6 kg und 79,9 kg.

Krankheitscharakteristika zu Baseline (COAST V)

Das mittlere Alter (SD), in dem die Patienten erkrankten, lag über die Behandlungsarme zwischen 25,4 (7,7) und 26,5 (8,6) Jahren. Die mittlere Dauer der Symptome seit Krankheitsbeginn betrug bei den Patienten zwischen 15,6 und 16,6 Jahre mit einer mittleren Zeit seit der axSpA Diagnose von 6,8-8,3 Jahren. Ein positiver Humanes Leukozytenantigen-B27 (HLA-B27)-Status wurde bei 89%-93% der Patienten nachgewiesen. Die mittlere Konzentration von CRP im Serum betrug über die Behandlungsarme 12,2 mg/L-16,0 mg/L.

Vor- und begleitende Therapien (COAST V)

Zu Baseline erhielten über die Behandlungsarme 89%-92% der Patienten mindestens ein NSAR. Der Anteil der Patienten mit Einnahme von csDMARDs zu Baseline lag bei 36%– 41%.

Über die Behandlungsarme hatten 58%-70% der Patienten erhöhte CRP-Werte von > 5 mg/L. Auf einer numerischen Skala der globalen Patientenbewertung der Krankheitsaktivität lagen die Patienten im Mittel bei 6,9-7,1 Punkten. Wie auch bei den schon beschriebenen demografischen und krankheitsspezifischen Charakteristika waren die Werte der krankheitsassoziierten Skalen (ASDAS, BASDAI, BASFI, ASAS HI und SF-36) sowie der MRT basierten Messungen zwischen den drei Behandlungsarmen ausgeglichen (Tabelle 4-19).

Charakterisierung der Studienpopulation der COAST-W Studie

Zur Charakterisierung der untersuchten Patientenpopulation wurden sowohl demografische als auch krankheitsspezifische Daten betrachtet.

Tabelle 4-20: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (demografische und krankheitsspezifische Charakteristika der Patienten aus COAST-W) [7]

COAST-W	80 mg IXE Q4W N = 114	Placebo N = 104
Alter in Jahren, MW (SD)	47,4 (13,4)	46,6 (12,7)
Männliches Geschlecht, n (%)	91 (79,8)	87 (83,7)
Rasse^a, n (%)		
Weiß	91 (80,5)	85 (81,7)
Asiatisch	14 (12,4)	13 (12,5)
Andere	8 (7,1)	6 (5,8)
Gewicht in kg, MW (SD)	85,5 (20,2)	84,3 (17,9)
< 70, n (%)	24 (21,1)	21 (20,2)
≥ 70, n (%)	90 (78,9)	83 (79,8)
BMI in kg/m², MW(SD)	29,4 (7,3)	28,9 (5,6)
Alter zu Krankheitsbeginn in Jahren, MW (SD)	28,9 (9,6)	27,1 (8,8)
Dauer der Symptome seit Krankheitsbeginn in Jahren, MW (SD)	18,8 (11,6)	19,9 (11,6)
Zeit seit der axSpA-Diagnose in Jahren, MW (SD)	10,1 (7,8)	13,0 (10,5)
Patienten mit csDMARD Begleittherapie, n (%)		
Sulfasalazin	12 (10,5)	20 (19,2)
Methotrexat	17 (14,9)	13 (12,5)
Patienten mit oralen Kortikosteroiden, n (%)	11 (9,6)	14 (13,5)
Patienten mit NSAR zu Baseline, n (%)	86 (75,4)	84 (80,8)

COAST-W	80 mg IXE Q4W N = 114	Placebo N = 104
Vorherige Behandlung mit einem TNFi^b, n (%)		
1 TNFi-Vorbehandlung	70 (61,4)	62 (59,6)
2 TNFi-Vorbehandlungen	44 (38,6)	42 (40,4)
Gründe für das Versagen der TNFi-Vorbehandlung^c, n (%)		
Unzureichendes Ansprechen auf 1 TNFi	75 (65,8)	64 (61,5)
Unzureichendes Ansprechen auf 2 TNFi	26 (22,8)	32 (30,8)
Unverträglichkeit gegenüber TNFi	13 (11,4)	8 (7,7)
TNFi-Auswaschphase^d, Tage(min-max)	153,5 (29,0-4.639,0)	123,5 (31,0-4.053,0)
CRP-Konzentration zu Baseline in mg/L, MW (SD)	20,2 (34,3)	16,0 (22,3)
≤ 5,00 mg/L	44 (38,6)	39 (37,5)
> 5,00 mg/L	70 (61,4)	65 (62,6)
Krankheitsassoziierte Skalen zu Baseline, MW (SD)		
ASDAS	4,2 (0,9)	4,1 (0,8)
BASDAI	7,5 (1,3)	7,3 (1,3)
BASFI	7,4 (1,8)	7,0 (1,7)
ASAS HI	10,0 (3,7)	9,0 (3,5)
SF-36 PCS	27,5 (8,3)	30,6 (7,8)
MRT SPARCC Wirbelsäule	8,3 (16)	6,4 (10,2)
MRT SPARCC Wirbelsäule ≥ 2, n (%)	31 (53,4)	25 (49,0)
<p>Abkürzungen: ASDAS: Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score; ASAS HI: ASAS Health Index; axSpA: axiale Spondyloarthritis; BASDAI: Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; BASFI: Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index; BMI: Body Mass Index; CRP: C-reaktives Protein; csDMARD: konventionelle synthetische krankheitsmodifizierende Antirheumatika (conventional synthetic Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs); IXE: Ixekizumab; m²: Quadratmeter; max: Maximum; min: Minimum; mg: Milligramm; MRT: Magnetresonanztomographie; MW: Mittelwert; N: Anzahl der randomisierten Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Merkmal; NSAR: nicht-steroidales Antirheumatikum; Q2/4W: einmal alle 2/4 Wochen; SF-36 PCS: Short-Form-36 Physical Component Summary; SPARCC: Spondyloarthritis Research Consortium of Canada; SD: Standard Deviation (Standardabweichung); TNFi: Tumornekrosefaktor-alpha-Inhibitor.</p> <p>^a Für einen Patienten aus dem IXE Q4W-Arm lagen keine Angaben vor.</p> <p>^b Die Patienten wurden berücksichtigt, unabhängig davon, ob sie unzureichend auf TNFi angesprochen haben oder eine Unverträglichkeit gegenüber TNFi aufwiesen.</p> <p>^c Wenn ein Patient sowohl ein unzureichendes Ansprechen auf einen TNFi als auch eine Unverträglichkeit gegenüber einem anderen TNFi hatte, wurde dieser Patient in der Gruppe mit unzureichendem Ansprechen auf 1 TNFi gewertet. Patienten in der Kategorie Unverträglichkeit haben die Behandlung mit TNFi (1 oder 2) allein aufgrund von Unverträglichkeit eingestellt.</p> <p>^d Auswaschphase für die letzte TNFi-Einnahme. Die Daten waren für alle bis auf 1 Patienten im IXEQ2W-Arm verfügbar.</p> <p>Quelle: [7] und Tabelle 14.6 [2]</p>		

Demografische Charakteristika (COAST-W)

Das mittlere (SD) Alter der Patienten im IXE Q4W-Arm betrug 47,4 (13,4) Jahre und im Placebo-Arm 46,6 (12,7) Jahre. In Bezug auf die Geschlechterverteilung waren in allen Armen mehr Männer (79,8%-83,7%) eingeschlossen. Die Mehrheit der Studienteilnehmer war weiß (80,5%-81,7%). Das mittlere Gewicht lag zwischen 85,5 kg im IXE Q4W-Arm und 84,3 kg im Placebo-Arm. Der mittlere Body Mass Index (BMI) war mit 29,4 kg/m² im IXE Q4W-Arm und 28,9 kg/m² im Placebo-Arm vergleichbar.

Krankheitscharakteristika zu Baseline (COAST-W)

Das mittlere Alter (SD), in dem die Patienten erkrankten, lag bei ca. 28 Jahren (Ixekizumab 8,8; Placebo 9,6). Die mittlere Dauer der Symptome seit Krankheitsbeginn betrug über die Behandlungsarme zwischen 18,8 Jahre und 19,9 Jahre mit einer mittleren Zeit seit der axSpA Diagnose von 10,1 Jahren im IXE Q4W-Arm und 13,0 Jahren im Placebo-Arm. Die mittlere Konzentration von CRP im Serum betrug 20,2 mg/L im IXE Q4W-Arm und 16,0 mg/L im Placebo-Arm.

Vor- und begleitende Therapien (COAST-W)

Die Einnahme von csDMARDs zu Baseline lag für Sulfasalazin bei 10,5% im IXE Q4W-Arm und 19,2% im Placebo-Arm. Methotrexat wurde von 14,9% der Patienten im IXE Q4W-Arm und von 12,5% im Placebo-Arm eingesetzt. Orale Kortikosteroide wurden von 9,6% der Patienten im IXE Q4W-Arm und 13,5% der Patienten im Placebo-Arm eingenommen und NSAR zu Baseline erhielten 75,4% der Patienten im IXE Q4W-Arm sowie 80,8% der Patienten im Placebo-Arm. Im IXE Q4W-Arm sprachen 65,8% der Patienten nicht auf einen TNFi an, im Placebo-Arm waren dies 61,5%. Ein unzureichendes Ansprechen auf zwei TNFi zeigte sich bei 22,8% der Patienten im IXE Q4W-Arm und bei 30,8% der Patienten im Placebo-Arm. Eine Unverträglichkeit gegenüber TNFi zeigte sich bei 11,4% der Patienten im IXE Q4W-Arm und bei 7,7% der Patienten im Placebo-Arm. Es fanden sich bei 61,4% der Patienten im IXE Q4W-Arm und bei 62,6% der Patienten im Placebo-Arm erhöhte CRP-Werte von > 5 mg/L. Die Werte der krankheitsassoziierten Skalen (ASDAS, BASDAI, BASFI, ASAS HI und SF-36) sowie der MRT-basierten Messungen zwischen den Behandlungsarmen waren ausgeglichen (Tabelle 4-20).

Charakterisierung der Studienpopulation der COAST-X Studie

Zur Charakterisierung der untersuchten Patientenpopulation wurden sowohl demografische als auch krankheitsspezifische Daten betrachtet.

Tabelle 4-21: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (demografische und krankheitsspezifische Charakteristika der Patienten aus COAST-X) [14]

COAST-X	80 mg IXE Q4W N = 96	Placebo N = 105
Alter in Jahren, MW (SD)	40,9 (14,5)	39,9 (12,4)
Weibliches Geschlecht, n (%)	46 (48%)	61 (58%)
Rasse ^a , n (%)		
Weiß	80 (83%)	76 (73%)
Asiatisch	13 (14%)	17 (16%)
Andere	3 (3%)	11 (11%)
Geographische Region		
Nord- und Südamerika	32 (33%)	33 (31%)
Asien	12 (13%)	15 (14%)
Europa	52 (54%)	57 (54%)
Patienten mit positivem HLA-B27-Status, n (%)	71 (75%)	77 (74%)
Alter zu Krankheitsbeginn in Jahren, MW (SD)	30,1 (9,7)	30,1 (9,8)
Dauer der Symptome seit Krankheitsbeginn in Jahren, MW (SD)	11,3 (10,7)	10,1 (8,3)
Patienten mit peripherer Arthritis ^a , n (%)	48 (50%)	54 (51%)
Patienten mit Enthesitis ^b , n (%)	47 (49%)	50 (48%)
Patienten mit Daktylitis ^b , n (%)	5 (5%)	12 (11%)
Patienten mit Uveitis anterior ^b , n (%)	14 (15%)	12 (11%)
Patienten mit entzündlicher Darmerkrankung ^{b,c} , n (%)	0	3 (3%)
CRP-Konzentration zu Baseline in mg/L, MW (SD)	12,4 (18,0)	14,3 (24,4)
Anzahl der Patienten mit CRP > 5 mg/L, n (%)	55 (57)	57 (54)

COAST-X	80 mg IXE Q4W N = 96	Placebo N = 105
Krankheitsassoziierte Skalen zu Baseline, MW (SD)		
ASDAS	3,8 (0,8)	3,8 (0,9)
BASDAI	7,0 (1,5)	7,2 (1,5)
BASFI	6,4 (2,1)	6,7 (2,0)
MRT SPARCC Iliosakralgelenk	5,3 (8,3)	6,2 (9,1)
Patienten mit MRT/hsCRP Stratifizierung^d, n (%)		
MRT ⁺ /hsCRP ⁺	30 (31%)	38 (36%)
MRT ⁺ /hsCRP ⁻	36 (38%)	40 (38%)
MRT ⁻ /hsCRP ⁺	30 (31%)	26 (25%)
Patienten mit begleitender Basismedikation, n (%)		
NSAR	81 (84%)	96 (91%)
Methotrexat	17 (18%)	17 (16%)
Sulfasalazin	23 (24%)	21 (20%)
Kortikosteroide	8 (8%)	14 (13%)
<p>Abkürzungen: ASDAS: Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score; BASDAI: Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; BASFI: Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index; CRP: C-reaktives Protein; csDMARD: konventionelle synthetische krankheitsmodifizierende Antirheumatika (conventional synthetic Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs); hsCRP: hochsensitives C-reaktives Protein; HLA-B27: Humanes Leukozytenantigen-B27; IXE: Ixekizumab; L: Liter; mg: Milligramm; MRT: Magnetresonanztomographie; MW: Mittelwert; N: Anzahl der randomisierten Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Merkmal; NSAR: nicht-steroidales Antirheumatikum; Q2/4W: einmal alle 2/4 Wochen; SF-36 PCS: Short Form-36 Physical Component Summary; SPARCC: Spondyloarthritis Research Consortium of Canada; SD: Standard Deviation (Standardabweichung); TNFi: Tumornekrosefaktor-alpha-Inhibitor.</p> <p>^a Für einen Patienten aus dem IXE Q4W-Arm lagen keine Angaben vor.</p> <p>^b Aktuell oder in der Anamnese.</p> <p>^c Umfasst Morbus Crohn und Colitis ulcerosa.</p> <p>^d Randomisierung stratifiziert nach Land und Screening MRT/hsCRP-Status (positives MRT und erhöhtes hsCRP, positives MRT und nicht erhöhtes hsCRP, negatives MRT und erhöhtes hsCRP). Erhöhtes hsCRP ist definiert als > 5,0 mg/L. Ein Patient im Placebo-Arm und ein Patient im IXE Q2W-Arm hatten kein Screening-MRT.</p> <p>Quelle: [14]</p>		

Demografische Charakteristika (COAST-X)

Das mittlere (SD) Alter der Patienten im IXE Q4W-Arm betrug 40,9 (14,5) Jahre und im Placebo-Arm 39,9 (12,4) Jahre. In Bezug auf die Geschlechterverteilung waren im IXE Q4W-Arm nahezu hälftig Männer und Frauen, im Placebo-Arm dagegen mit 58% mehr Frauen als Männer. Die Mehrheit der Studienteilnehmer war weiß (73%-83%). Etwa die Hälfte der Studienpopulation waren Europäer (54%), gefolgt von Nord- und Südamerikanern (31%-33%) und Asiaten (13%-14%).

Krankheitscharakteristika zu Baseline (COAST-X)

Ein positiver HLA-B27-Status wurde bei 75% der Patienten im IXE Q4W-Arm und bei 74% der Patienten im Placebo-Arm nachgewiesen. Das mittlere Alter (SD), in dem die Patienten erkrankten, lag bei 30,1 (Ixezumab 9,7; Placebo 9,8) Jahren. Die mittlere Dauer der Symptome seit Krankheitsbeginn betrug 11,3 Jahre im IXE Q4W-Arm und 10,1 Jahre im Placebo-Arm. Unter den aktuellen oder in der Anamnese dokumentierten Erkrankungen fand sich bei 50% der Patienten im IXE Q4W-Arm bzw. bei 51% der Patienten im Placebo-Arm eine periphere Arthritis. Es hatten 49% bzw. 48% eine Enthesitis, bei 5% bzw. 11% lag eine Daktylitis vor und 15% bzw. 11% der Patienten im IXE Q4W- bzw. Placebo-Arm hatten eine Uveitis anterior. Der Anteil an Patienten mit entzündlichen Darmerkrankungen war mit 0% im IXE Q4W-Arm und 3% im Placebo-Arm sehr gering. Es fanden sich bei 57% der Patienten im IXE Q4W-Arm und bei 54% der Patienten im Placebo-Arm erhöhte CRP-Werte von > 5 mg/L. Die Werte der krankheitsassoziierten Skalen (ASDAS, BASDAI, BASFI) sowie der MRT-basierten Messungen zwischen den Behandlungsarmen waren ausgeglichen (Tabelle 4-21). Die durch MRT/hsCRP-Stratifikation gebildeten Anteile waren zwischen den Behandlungsarmen ausgeglichen.

Vor- und begleitende Therapien (COAST-X)

Als Basismedikation nahmen die Patienten am häufigsten NSAR (84% im IXE Q4W-Arm, 91% im Placebo-Arm), gefolgt von Sulfasalazin (24% im IXE Q4W-Arm, 20% im Placebo-Arm), Methotrexat (18% im IXE Q4W-Arm, 16% im Placebo-Arm) und Kortikosteroide (8% im IXE Q4W-Arm, 13% im Placebo-Arm) ein.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse der COAST-Studien auf den deutschen Versorgungskontext ist unter Berücksichtigung der demografischen und krankheitsspezifischen Charakteristika der Studienpopulationen gegeben.

Das Geschlechterverhältnis von Männern zu Frauen in den Studien zu AS spiegelt wider, dass diese Erkrankung häufiger bei Männern auftritt. Für die nr-axSpA findet sich in der Studie COAST-X ein Geschlechterverhältnis von ca. 1:1, was mit den Angaben zum Geschlechterverhältnis aus der deutschen Leitlinie übereinstimmt [18].

Der Beginn der Erkrankung liegt im Durchschnitt zwischen dem 20. und 40. Lebensjahr [38]. Das entspricht den Angaben für die AS Studienteilnehmer, die im Durchschnitt bei Auftreten der Erkrankung Mitte 20 waren. Die Studienteilnehmer mit nr-axSpA waren mit durchschnittlich Ende 20 nur wenig älter. Auch die verzögerte Diagnosestellung, also die Zeit vom Auftreten der ersten Symptome bis zur gesicherten Diagnose, ist typisch für die Erkrankung [18] und spiegelt sich in den zu Baseline erhobenen Charakteristika wieder. Es findet sich für die Studien COAST-V und -X, dass die Symptome schon seit einer längeren Zeit vorhanden sind, als die Diagnose vorliegt (Tabelle 4-19 und Tabelle 4-20).

Als Grundtherapie werden in Deutschland NSAR als Mittel der ersten Wahl zur Behandlung der axSpA eingesetzt, allerdings profitieren nicht alle Patienten von dieser Behandlung. Für Patienten mit aktiver axSpA, die auf mindestens zwei NSAR in maximal tolerierter Dosis über mindestens vier Wochen nicht ausreichend angesprochen haben oder diese nicht vertragen haben, kommen Biologika wie TNFi oder IL-17i als Behandlungsoptionen in Betracht [18]. Dies spiegelt sich auch in den Patienten aller Studien wider, von denen ca. 70%-90% ein NSAR zu Baseline einnahmen (Tabelle 4-19, Tabelle 4-20, Tabelle 4-21). Auch weitere Manifestationen wie periphere Arthritis, Enthesitis, Dactylitis oder Uveitis charakterisieren das Krankheitsbild, welches sich in den krankheitsspezifischen Charakteristika der COAST-X Studienpopulation wiederfindet (Tabelle 4-21).

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 4-22: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
COAST-V	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
COAST-W	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
COAST-X	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die drei pivotalen Studien COAST-V, -W und -X sind multizentrische, doppelblinde RCTs. Die Ziele der Studien und die Analysemethoden wurden in den jeweiligen Protokollen und den statistischen Analyseplänen (SAPs) definiert [1-3; 12; 13; 15; 39-41]. Das Verfahren zur Patientenauswahl stellte adäquat sicher, dass die Patienten an der Erkrankung leiden. Patienten, die alle Einschlusskriterien erfüllten, wurden basierend auf einer Computer-generierten Zufallsfolge und unter Verwendung eines IWRS auf die Behandlungsgruppen randomisiert. Die Zuordnung wurde darauffolgend durch Personal vor Ort mithilfe der Zuordnungsnummer

auf der Produktverpackung (der Spritze) überprüft. Die Verfahren zur Behandlungszuweisung (Randomisierung, Stratifizierung) minimierten die Verzerrung, um sicherzustellen, dass eine Vergleichbarkeit der Behandlungsarme sichergestellt ist. In allen Studien wurden die Patienten nach Herkunft stratifiziert. Zusätzlich wurden die folgenden Kriterien zur Stratifikation verwendet:

Studie	Stratifikationsfaktor
COAST-V	CRP (erhöht/nicht erhöht)
COAST-W	CRP (erhöht/nicht erhöht) Vorbehandlung mit TNFi (1 oder 2)
COAST-X	MRT/CRP-Status (MRT ⁺ /hsCRP ⁺ , MRT ⁺ /hsCRP ⁻ , MRT ⁻ /hsCRP ⁺)

In allen Studien war erhöhtes CRP definiert als CRP > 5,00 mg/L

Die Randomisierung war jeweils 1:1:1 zu Woche 0 in die folgenden Behandlungsarme:

- IXE 80 mg Q2W
- IXE 80 mg Q4W
- Placebo
- Adalimumab 40 mg Q2W (nur in COAST-V Studie mit gleichem Zuteilungsverhältnis)

Die Patienten wurden basierend auf einer Computer-generierten Zufallsfolge und unter Verwendung eines IWRS auf die Behandlungsgruppen randomisiert. Das IWRS wurde verwendet, um unter Beibehaltung der doppelten Verblindung jedem Patienten Placebo bzw. das Prüfprodukt zuzuteilen. Die Zuordnung wurde darauffolgend durch Personal vor Ort mithilfe der Zuordnungsnummer auf der Produktverpackung (der Spritze) überprüft. Es waren sowohl Patienten als auch Behandler und Endpunkterheber gegenüber der Behandlung verblindet. Die Berichterstattung war ergebnisunabhängig; die Auswertung der Studien erfolgte wie a priori geplant. Das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren wurden nicht identifiziert. Zusammenfassend kann das Verzerrungspotenzial der drei COAST-Studien auf Studienebene als niedrig eingestuft werden.

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 4-23: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
Nicht zutreffend.					
Für die Bewertung des Zusatznutzens konnten keine relevanten Studien identifiziert werden. Der medizinische Nutzen wird anhand der Ergebnisse aus den pivotalen Studien dargestellt. Eine Übersicht der Endpunkte findet sich in Tabelle 4-8.					

4.3.1.3.1 Todesfälle – RCT

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 inkl. Angaben zur Häufigkeit von und zum Umgang mit nicht oder nicht vollständig beobachteten Patienten (bei Verlaufsbeobachtungen pro Messzeitpunkt)
- 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.

Unterschiedliche Beobachtungszeiten zwischen den Behandlungsgruppen sollen durch adäquate Analysen (z.B. Überlebenszeitanalysen) adressiert werden, und zwar für alle

Endpunkte (einschließlich UE nach den nachfolgend genannten Kriterien), für die eine solche Analyse aufgrund deutlich unterschiedlicher Beobachtungszeiten erforderlich ist.

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden. Dabei ist für jeden Endpunkt, für den eine solche Analyse durchgeführt wird, eine separate Kaplan-Meier-Kurve darzustellen.

Zu mit Skalen erhobenen patientenberichteten Endpunkten (z.B. zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität oder zu Symptomen) sind immer auch die Werte im Studienverlauf anzugeben, auch als grafische Darstellung, sowie eine Auswertung, die die über den Studienverlauf ermittelten Informationen vollständig berücksichtigt (z.B. als Symptomlast über die Zeit, geschätzt mittels MMRM-Analyse [falls aufgrund der Datenlage geeignet]).

Zu unerwünschten Ereignissen (UE) sind folgende Auswertungen vorzulegen:

1. Gesamtrate UE,
2. Gesamtrate schwerwiegender UE (SUE),
3. Gesamtrate der Abbrüche wegen UE,
4. Gesamtraten von UE differenziert nach Schweregrad, sofern dies in der/den relevante/n Studie/n erhoben wurde (z.B. gemäß CTCAE und/oder einer anderen etablierten bzw. validierten indikationsspezifischen Klassifikation) einschließlich einer Abgrenzung schwerer und nicht schwerer UE,
5. zu den unter 1, 2 und 4 genannten Kategorien (UE ohne weitere Differenzierung, SUE, UE differenziert nach Schweregrad) soll zusätzlich zu den Gesamtraten die Darstellung nach Organsystemen und Einzelereignissen (als System Organ Class [SOCs] und Preferred Terms [PT] nach MedDRA) jeweils nach folgenden Kriterien erfolgen:
 - UE (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind
 - Schwere UE (z.B. CTCAE-Grad ≥ 3) und SUE: Ereignisse, die bei mindestens 5% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind
 - zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.
6. A priori definierte UE von besonderem Interesse [AESI]) sowie prädefinierte SOC-übergreifende UE-Auswertungen (z.B. als Standardised MedDRA Queries, SMQs) sollen unabhängig von der Ereignisrate dargestellt werden und zwar differenziert nach Schweregrad (dargestellt als Gesamtrate und differenziert nach Schweregrad, nicht schwer, schwer, schwerwiegend).

7. zu Kategorie 3: Die Abbruchgründe auf SOC/PT-Ebene müssen vollständig, jedoch nur deskriptiv dargestellt werden.

Sofern bei der Erhebung unerwünschter Ereignisse erkrankungsbezogenen Ereignisse (z. B. Progression, Exazerbation) berücksichtigt werden (diese Ereignisse also in die UE-Erhebung eingehen), sollen für die Gesamtraten (UE, schwere UE und SUE) zusätzliche UE-Analysen durchgeführt werden, bei denen diese Ereignisse unberücksichtigt bleiben. Alle Auswertungen zu UE können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine Darstellung ausschließlich in Modul 5 ist nicht ausreichend. Davon unbenommen sind die Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE), sowie die für die Gesamtaussage zum Zusatznutzen herangezogenen Ergebnisse im vorliegenden Abschnitt darzustellen.

Auswertungen zu den im Abschnitt 4.3.1.2.1 aufgeführten Datenschnitten sollen vollständig, d.h. für alle erhobenen relevanten Endpunkte, durchgeführt und vorgelegt werden. Das gilt auch dann wenn ein Datenschnitt ursprünglich nur zur Auswertung einzelner Endpunkte geplant war. Auf die Darstellung der Ergebnisse einzelner Endpunkte eines Datenschnitts bzw. eines gesamten Datenschnitts kann verzichtet werden, wenn hierdurch kein wesentlicher Informationsgewinn gegenüber einem anderen Datenschnitt zu erwarten ist (z. B. wenn die Nachbeobachtung zu einem Endpunkt bereits zum vorhergehenden Datenschnitt nahezu vollständig war oder ein Datenschnitt in unmittelbarer zeitlicher Nähe zu einem anderen Datenschnitt liegt).

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.

Tabelle 4-24: Operationalisierung von Todesfällen

Studie	Operationalisierung
COAST-V	Die Gesamtrate der Todesfälle wurde im Rahmen der Sicherheitsbewertung anhand der Erfassung von unerwünschten Ereignissen ermittelt. Zur Operationalisierung siehe Abschnitt 4.2.5.2.
COAST-W	
COAST-X	

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 Todesfälle 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
COAST-V	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
COAST-W	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
COAST-X	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist für alle COAST-Studien als niedrig einzuschätzen. Die Verblindung der Endpunkterheber war gewährleistet. Der Auswertung liegt die Sicherheitspopulation zugrunde, was als adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips gilt. Es fanden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Todesfälle wird somit 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 4-26: Ergebnisse für Todesfälle bis Woche 16 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Placebo	80 mg IXE Q4W	40 mg Adalimumab Q2W
	n	n	n
COAST-V	N = 86^a	N = 81	N = 90
Todesfälle	0	0	0
COAST-W	N = 104	N = 114	
Todesfälle	0	0	
COAST-X	N = 104^a	N = 96	
Todesfälle	0	0	

Abkürzungen: IXE: Ixekizumab; mg: Milligramm; n: Patienten mit Ereignis; N: Patienten in der Sicherheitspopulation; Q2/4W: einmal alle 2/4 Wochen.
^a Ein Patient wurde als „screening failure“ versehentlich eingeschlossen und randomisiert. Dieser Patient wurde bei der 2. Studienvisite ausgeschlossen und erhielt keine Dosis der Studienmedikation.
 Quelle: [1-3]

In allen Zulassungsstudien traten keine Todesfälle in den Behandlungsarmen IXE Q4W, Placebo oder Adalimumab bis zur Woche 16 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.

Nicht zutreffend.

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

4.3.1.3.2 ASAS40/20-Ansprechen – RCT

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

Tabelle 4-27: Operationalisierung von ASAS40/20-Ansprechen

Studie	Operationalisierung
COAST-V	Dargestellt sind für alle drei Studien das ASAS40- sowie ASAS20-Ansprechen in Woche 16. Zur Beschreibung und Operationalisierung siehe Abschnitt 4.2.5.2.
COAST-W	
COAST-X	
Abkürzungen: ASAS: Assessment of Spondyloarthritis International Society.	

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 ASAS40/20-Ansprechen 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
COAST-V	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
COAST-W	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
COAST-X	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist für alle COAST-Studien als niedrig einzuschätzen. Die Verblindung der Endpunkterheber war gewährleistet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Aus den Studienunterlagen gehen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder auf sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren hervor. Daher wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt 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.

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

Tabelle 4-29: Ergebnisse für ASAS40-Ansprechen in Woche 16 gegenüber Baseline aus den COAST-Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Placebo	80 mg IXE Q4W	80 mg IXE Q4W vs. Placebo	40 mg Adalimumab Q2W	40 mg Adalimumab Q2W vs. Placebo
	Responder, n (%)	Responder, n (%)	Odds Ratio vs. Placebo [95% KI] p-Wert	Responder, n (%)	Odds Ratio vs. Placebo [95% KI] p-Wert ^a
COAST-V	N = 87	N = 81		N = 90	
ASAS40-Ansprechen ^a	16 (18,4)	39 (48,1)	4,45 [2,20; 9,03] < 0,001	32 (35,6)	2,73 [1,35; 5,52] 0,005
COAST-W	N = 104	N = 114			
ASAS40-Ansprechen ^b	13 (12,5)	29 (25,4)	2,41 [1,17; 4,95] 0,017		
COAST-X	N = 105	N = 96			
ASAS40-Ansprechen ^c	20 (19,0)	34 (35,4)	2,36 [1,23; 4,51] 0,009		

Abkürzungen: ASAS: Assessment of Spondyloarthritis International Society IXE: Ixekizumab; KI: Konfidenzintervall; mg: Milligramm; N: Patienten in der ITT Population; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; Q/4W: einmal alle 2/4 Wochen; vs.: versus.

^a Logistische Regressionsanalyse mit Behandlung, geographischer Region und Baseline CRP-Status als Faktoren.

^b Logistische Regressionsanalyse mit Behandlung, geographischer Region, Baseline CRP-Status, Anzahl der TNFi-Vorbehandlungen als Faktoren.

^c Logistische Regressionsanalyse mit Behandlung, geographischer Region, Screening MRT/CRP-Status als Faktoren.

Quellen: Tabelle 14.17 [1], Tabelle 14.17 [2], Tabelle 14.24 [3]

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

In den IXE Q4W-Armen aller drei Studien zeigte sich in Woche 16 gegenüber Placebo ein statistisch signifikant größerer Anteil an Patienten, die ein ASAS40-Ansprechen erreichten. Dabei betrug das Odds Ratio (OR) in der Studie COAST-V 4,45 (95% KI [2,20; 9,03]; $p < 0,001$), in der COAST-W 2,41 (95% KI [1,17; 4,95]; $p = 0,017$) und in der COAST-X 2,36 (95% KI [1,23; 4,51]; $p = 0,009$).

Tabelle 4-30: Ergebnisse für ASAS20-Ansprechen in Woche 16 gegenüber Baseline aus den COAST-Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Placebo	80 mg IXE Q4W	80 mg IXE Q4W vs. Placebo	40 mg Adalimumab Q2W	40 mg Adalimumab Q2W vs. Placebo
	Responder, n (%)	Responder, n (%)	Odds Ratio vs. Placebo [95% KI] p-Wert	Responder, n (%)	Odds Ratio vs. Placebo [95% KI] p-Wert ^a
COAST-V	N = 87	N = 81		N = 90	
ASAS20-Ansprechen^a	35 (40,2)	52 (64,2)	2,78 [1,48; 5,24] 0,001	53 (58,9)	2,30 [1,25; 4,23] 0,007
COAST-W	N = 104	N = 114			
ASAS20-Ansprechen^b	31 (29,8)	55 (48,2)	2,20 [1,26; 3,84] 0,006		
COAST-X	N = 105	N = 96			
ASAS20-Ansprechen^c	41 (39,0)	52 (54,2)	1,82 [1,04; 3,21] 0,037		
Abkürzungen: ASAS: Assessment of Spondyloarthritis International Society IXE: Ixekizumab; KI: Konfidenzintervall; mg: Milligramm; N: Patienten in der ITT Population; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; Q2/4W: einmal alle 2/4 Wochen; vs.: versus. ^a Logistische Regressionsanalyse mit Behandlung, geographischer Region und Baseline CRP-Status als Faktoren. ^b Logistische Regressionsanalyse mit Behandlung, geographischer Region, Baseline CRP-Status, Anzahl der TNFi-Vorbehandlungen als Faktoren. ^c Logistische Regressionsanalyse mit Behandlung, geographischer Region, Screening MRT/CRP-Status als Faktoren. Quellen: Tabelle 14.18 [1], Tabelle 14.18 [2], Tabelle 14.24 [3]					

In den IXE Q4W-Armen aller drei Studien zeigte sich in Woche 16 gegenüber Placebo ein statistisch signifikant größerer Anteil an Patienten, die ein ASAS20-Ansprechen erreichten. Dabei betrug das OR in der Studie COAST-V 2,78 (95% KI [1,48; 5,24]; $p = 0,001$), in der COAST-W 2,20 (95% KI [1,26; 3,84]; $p = 0,006$) und in der COAST-X 1,82 (95% KI [1,04; 3,21]; $p = 0,037$).

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.

Nicht zutreffend.

4.3.1.3.3 BASDAI – RCT

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

Tabelle 4-31: Operationalisierung von BASDAI

Studie	Operationalisierung
COAST-V	Dargestellt sind für alle drei Studien sowohl BASDAI50-Ansprechen als auch die Veränderung in Woche 16 gegenüber Baseline. Zur Beschreibung und Operationalisierung siehe Abschnitt 4.2.5.2.
COAST-W	
COAST-X	
Abkürzungen: BASDAI: Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity 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 4-32: Bewertung des Verzerrungspotenzials für 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
COAST-V	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
COAST-W	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
COAST-X	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist für alle COAST-Studien als niedrig einzuschätzen. Die Verblindung der Endpunkterheber war gewährleistet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Aus den Studienunterlagen gehen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder auf sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren hervor. Daher wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt 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.

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

Tabelle 4-33: Ergebnisse für BASDAI50-Ansprechen in Woche 16 aus den COAST-Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Placebo	80 mg IXE Q4W	80 mg IXE Q4W vs. Placebo	40 mg Adalimumab Q2W	40 mg Adalimumab Q2W vs. Placebo
	Responder, n (%)	Responder, n (%)	Odds Ratio vs. Placebo [95% KI] p-Wert	Responder, n (%)	Odds Ratio vs. Placebo [95% KI] p-Wert ^a
COAST-V	N = 87	N = 81		N = 90	
BASDAI50-Ansprechen^a	15 (17,2)	34 (42,0)	3,74 [1,82; 7,70] < 0,001	29 (32,2)	2,53 [1,23; 5,21] 0,012
COAST-W	N = 104	N = 114			
BASDAI50-Ansprechen^b	10 (9,6)	25 (21,9)	2,65 [1,21; 5,84] 0,015		
COAST-X	N = 105	N = 96			
BASDAI50-Ansprechen^c	15 (14,3)	30 (31,3)	2,72 [1,35; 5,47] 0,005		
Abkürzungen: BASDAI: Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; IXE: Ixekizumab; KI: Konfidenzintervall; mg: Milligramm; N: Patienten in der ITT Population; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; Q2/4W: einmal alle 2/4 Wochen; vs.: versus. ^a Logistische Regressionsanalyse mit Behandlung, geographischer Region und Baseline CRP-Status als Faktoren. ^b Logistische Regressionsanalyse mit Behandlung, geographischer Region, Baseline CRP-Status, Anzahl der TNFi-Vorbehandlungen als Faktoren. ^c Logistische Regressionsanalyse mit Behandlung, geographischer Region, Screening MRT/CRP-Status als Faktoren. Quellen: Tabelle 14.34 [1], Tabelle 14.34 [2], Tabelle 14.53 [3]					

In den IXE Q4W-Armen aller drei Studien zeigte sich in Woche 16 gegenüber Placebo ein statistisch signifikant größerer Anteil an Patienten, die ein BASDAI50-Ansprechen, also eine 50%ige Reduktion der Krankheitsaktivität, erreichten. Dabei betrug das OR in der Studie

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

COAST-V 3,74 (95% KI [1,82; 7,70]; p < 0,001), in der COAST-W 2,65 (95% KI [1,21; 5,84]; p = 0,015) und in der COAST-X 2,72 (95% KI [1,35; 5,47]; p = 0,005).

Tabelle 4-34: Ergebnisse für Veränderung des BASDAI in Woche 16 gegenüber Baseline aus den COAST-Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Placebo		80 mg IXE Q4W		80 mg IXE Q4W vs. Placebo	40 mg Adalimumab Q2W		40 mg Adalimumab Q2W vs. Placebo
	n Baseline, MW (SD)	n Veränderung gegenüber Baseline LS Mean (SE)	n Baseline, MW (SD)	n Veränderung gegenüber Baseline LS Mean (SE)	MWD (SE) [95% KI] p-Wert	n Baseline, MW (SD)	n Veränderung gegenüber Baseline LS Mean (SE)	MWD (SE) [95% KI] p-Wert
COAST-V	N = 87		N = 81			N = 90		
BASDAI^a	86 6,81 (1,22)	86 -1,39 (0,22)	81 6,75 (1,320)	78 -2,92 (0,22)	-1,54 (0,31) [-2,14; -0,93] < 0,001	90 6,65 (1,47)	88 -2,45 (0,21)	-1,06 (0,30) [-1,65; -0,47] < 0,001
COAST-W	N = 104		N = 114					
BASDAI^b	104 7,32 (1,26)	93 -0,92 (0,21)	114 7,54 (1,343)	100 -2,17 (0,20)	-1,24 (0,29) [-1,81; -0,67] < 0,001			
COAST-X	N = 105		N = 96					
BASDAI^c	105 7,18 (1,52)	99 -1,51 (0,22)	96 7,02 (1,52)	96 -2,18 (0,22)	-0,67 (0,31) [-1,28; -0,06] 0,031			

Abkürzungen: BASDAI: Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; IXE: Ixekizumab; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares; MMRM: Modell für wiederholte Messungen (Mixed Model for Repeated Measures); MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz (Standard Deviation); N: Patienten in der ITT Population; n: Anzahl der Patienten mit vorhandenen Werten; Q2/4W: einmal alle 2/4 Wochen; SD: Standardabweichung (Standard Deviation); SE: Standardfehler (Standard Error).
Wert zu Baseline ist definiert als der letzte vorhandene Wert vor dem Tag der ersten Injektion (Woche 0) oder zuvor.
^a MMRM Analyse mit Behandlung, Region, Baseline CRP-Status, Wert zu Baseline, Studienvs. Interaktion zwischen Behandlung und Studienvs. als feste Effekte.
^b MMRM Analyse mit Behandlung, Region, Baseline CRP-Status, Anzahl der TNFi-Vorbehandlungen, Wert zu Baseline, Studienvs. Interaktion zwischen Wert zu Baseline und Studienvs. als feste Effekte.
^c MMRM Analyse mit Behandlung, Region, Screening MRT/CRP-Status, Wert zu Baseline, Studienvs. Interaktion zwischen Wert zu Baseline und Studienvs. als feste Effekte.

Quellen: Tabelle 14.6; 14.32 [1], Tabelle 14.6; 14.32 [2], Tabelle 14.10; 14.38 [3]

Für Patienten in den IXE Q4W-Armen aller drei Studien zeigte sich gegenüber Placebo eine statistisch signifikant größere Reduktion der Krankheitsaktivität, gemessen als mittlere Veränderung des BASDAI in Woche 16 im Vergleich zum Ausgangswert (Baseline). Die Reduktion der Krankheitsaktivität gegenüber Placebo betrug in der COAST-V-Studie -1,54 (95% KI [-2,14; -0,93]; $p < 0,001$), in der COAST-W-Studie -1,24 (95% KI [-1,81; -0,67]; $p < 0,001$) und in der COAST-X-Studie -0,67 (95% KI [-1,28; -0,06]; $p = 0,031$).

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.

Nicht zutreffend.

ASDAS-Ansprechen < 1,3/< 2,1 – RCT

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

Tabelle 4-35: Operationalisierung von ASDAS-Ansprechen < 1,3/< 2,1

Studie	Operationalisierung
COAST-V	Der Anteil an Patienten mit einem ASDAS-Ansprechen < 1,3 in Woche 16 war als ein wichtiger sekundärer Endpunkt definiert. In der Studie COAST-V war der Anteil an Patienten, die ein ASDAS-Ansprechen < 2,1 erreichten, eine post hoc Analyse. Zur Beschreibung und Operationalisierung siehe Abschnitt 4.2.5.2.
COAST-W	Für die Studien COAST-W und COAST-X war das ASDAS-Ansprechen < 2,1 als wichtiger sekundärer Endpunkt definiert. Das ASDAS-Ansprechen < 1,3 war nicht als Endpunkt für die Studien vorgesehen. Zur Beschreibung und Operationalisierung siehe Abschnitt 4.2.5.2.
COAST-X	
Abkürzungen: ASDAS: Ankylosing Spondylitis Disease Activity 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 4-36: Bewertung des Verzerrungspotenzials für das ASDAS-Ansprechen < 1,3/< 2,1 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
COAST-V	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
COAST-W	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
COAST-X	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist für alle COAST-Studien als niedrig einzuschätzen. Die Verblindung der Endpunkterheber war gewährleistet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Für die Studie COAST-V war die Auswertung des ASDAS-Ansprechens < 2,1 nicht präspezifiziert, jedoch wurden die Daten prospektiv erhoben, um ein ASDAS-Ansprechen < 1,3 auszuwerten. Das ASDAS-Ansprechen < 2,1 ist für die Studie

COAST-V eine post hoc-Analyse. Eine relevante Verzerrung ist daher nicht zu erwarten. Aus den Studienunterlagen gehen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder auf sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren hervor. Daher wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt 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.

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

Tabelle 4-37: Ergebnisse für ASDAS-Ansprechen < 1,3 in Woche 16 aus COAST-V mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Placebo	80 mg IXE Q4W	80 mg IXE Q4W vs. Placebo	40 mg Adalimumab Q2W	40 mg Adalimumab Q2W vs. Placebo
	Responder, n (%)	Responder, n (%)	Odds Ratio vs. Placebo [95% KI] p-Wert	Responder, n (%)	Odds Ratio vs. Placebo [95% KI] p-Wert ^a
COAST-V	N = 87	N = 81		N = 90	
ASDAS < 1,3^a	2 (2,3)	13 (16,0)	8,03 [1,75; 36,83] 0,007	14 (15,6)	7,62 [1,67; 34,68] 0,009

Abkürzungen: ASDAS: Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score; IXE: Ixekizumab; KI: Konfidenzintervall; mg: Milligramm; N: Patienten in der ITT Population; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; Q2/4W: einmal alle 2/4 Wochen; vs.: versus.

^aLogistische Regressionsanalyse mit Behandlung, geographischer Region und Baseline CRP-Status als Faktoren.

Quelle: Tabelle 14.42 [1]

Im IXE Q4W-Arm der COAST-V-Studie zeigte sich in Woche 16 gegenüber Placebo ein statistisch signifikant größerer Anteil an Patienten, die ein ASDAS-Ansprechen < 1,3 erreichten (OR = 8,03; 95% KI [1,75; 36,83]; p = 0,007).

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

Tabelle 4-38: Ergebnisse für ASDAS-Ansprechen < 2,1 in Woche 16 aus den COAST-Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Placebo	80 mg IXE Q4W	80 mg IXE Q4W vs. Placebo	40 mg Adalimumab Q2W	40 mg Adalimumab Q2W vs. Placebo
	Responder, n (%)	Responder, n (%)	Odds Ratio vs. Placebo [95% KI] p-Wert	Responder, n (%)	Odds Ratio vs. Placebo [95% KI] p-Wert ^a
COAST-V	N = 87	N = 81		N = 90	
ASDAS < 2,1^a	11 (12,6)	35 (43,2)	5,44 [2,50; 11,84] 0,001	34 (37,8)	4,26 [1,97; 9,21] < 0,001
COAST-W	N = 104	N = 114			
ASDAS < 2,1^b	5 (4,8)	20 (17,5)	4,22 [1,50; 11,86] 0,006		
COAST-X	N = 105	N = 94^d			
ASDAS < 2,1^c	13 (12,4)	26 (27,7)	2,73 [1,30; 5,76] 0,008		
Abkürzungen: ASDAS: Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score; IXE: Ixekizumab; KI: Konfidenzintervall; mg: Milligramm; N: Patienten in der ITT Population; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; Q2/4W: einmal alle 2/4 Wochen; vs.: versus. ^a Logistische Regressionsanalyse mit Behandlung, geographischer Region und Baseline CRP-Status als Faktoren. ^b Logistische Regressionsanalyse mit Behandlung, geographischer Region, Baseline CRP-Status, Anzahl der TNFi-Vorbehandlungen als Faktoren. ^c Logistische Regressionsanalyse mit Behandlung, geographischer Region, Screening MRT/CRP-Status als Faktoren. ^d Zwei Patienten hatten zu Beginn der Studie einen Baseline ASDAS ≤ 2.1 und sind daher in der Auswertung nicht berücksichtigt.					
Quellen: Tabelle 14.41 [1], Tabelle 14.41 [2], Tabelle 14.36 [3]					

In den IXE Q4W-Armen aller drei Studien zeigte sich in Woche 16 gegenüber Placebo ein statistisch signifikant größerer Anteil an Patienten, die ein ASDAS-Ansprechen $< 2,1$ erreichten. Dabei betrug das OR in der Studie COAST-V 5,44 (95% KI [2,50; 11,84]; $p < 0,001$), in der COAST-W 4,22 (95% KI [1,50; 11,86]; $p = 0,006$) und in der COAST-X 2,73 (95% KI [1,30; 5,76]; $p = 0,008$).

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.

Nicht zutreffend.

4.3.1.3.4 BASFI-Veränderung – RCT

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

Tabelle 4-39: Operationalisierung von BASFI-Veränderung

Studie	Operationalisierung
COAST-V	Die Veränderung beim BASFI in Woche 16 gegenüber Baseline war als wichtiger sekundärer Endpunkt für die Studien COAST-V und COAST-W definiert und für COAST-X als weiterer sekundärer Endpunkt.
COAST-W	
COAST-X	
Abkürzungen: BASFI: Bath Ankylosing Spondylitis Functional 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 40: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die BASFI-Veränderung 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
COAST-V	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
COAST-W	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
COAST-X	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist für alle COAST-Studien als niedrig einzuschätzen. Die Verblindung der Endpunkterheber war gewährleistet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Aus den Studienunterlagen gehen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder auf sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren hervor. Daher wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt 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.

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

Tabelle 4-41: Ergebnisse für die BASFI-Veränderung in Woche 16 gegenüber Baseline aus den COAST-Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Placebo		80 mg IXE Q4W		80 mg IXE Q4W vs. Placebo	40 mg Adalimumab Q2W		40 mg Adalimumab Q2W vs. Placebo
	n n Veränderung Baseline, gegenüber MW (SD) LS Mean (SE)	MWD (SE) [95% KI] p-Wert	n n Veränderung Baseline, gegenüber MW (SD) LS Mean (SE)	n n Veränderung Baseline, gegenüber MW (SD) LS Mean (SE)	MWD (SE) [95% KI] p-Wert			
COAST-V	N = 87		N = 81			N = 90		
BASFI^b	86 ^a 6,35 (1,89)	86 -1,16 (0,22)	81 6,06 (1,79)	78 -2,39 (0,22)	-1,22 (0,31) [-1,83; -0,62] < 0,001	90 6,06 (2,09)	88 -2,14 (0,21)	-0,97 (0,30) [-1,56; -0,39] 0,001
COAST-W	N = 104		N = 114					
BASFI^c	104 7,01 (1,73)	93 -0,64 (0,22)	114 7,35 (1,78)	100 -1,69 (0,21)	-1,05 (0,30) [-1,63; -0,47] < 0,001			
COAST-X	N = 105		N = 96					
BASFI^d	105 6,65 (1,99)	99 -1,34 (0,23)	96 6,41 (2,12)	96 -2,01 (0,23)	-0,67 (0,33) [-1,31; -0,03] 0,040			

Abkürzungen: BASFI: Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index; IXE: Ixekizumab; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares; MMRM: Modell für wiederholte Messungen (Mixed Model for Repeated Measures); MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Patienten in der ITT Population; n: Anzahl der Patienten mit vorhandenen Werten; Q2/4W: einmal alle 2/4 Wochen; SD: Standardabweichung (Standard Deviation); SE: Standardfehler (Standard Error); vs.: versus.

Wert zu Baseline ist definiert als der letzte vorhandene Wert vor dem Tag der ersten Injektion (Woche 0) oder zuvor.

^a Ein Patient wurde als „screening failure“ versehentlich eingeschlossen und randomisiert. Dieser Patient wurde beim 2. Studienbesuch ausgeschlossen und erhielt keine Dosis der Studienmedikation.

^b MMRM Analyse mit Behandlung, Region, Baseline CRP-Status, Wert zu Baseline, Studienvs. Interaktion zwischen Wert zu Baseline und Studienvs. Interaktion zwischen Behandlung und Studienvs. als feste Effekte.

^c MMRM Analyse mit Behandlung, Region, Baseline CRP-Status, Anzahl der TNFi-Vorbehandlungen, Wert zu Baseline, Studienvs. Interaktion zwischen Wert zu Baseline und Studienvs. Interaktion zwischen Behandlung und Studienvs. als feste Effekte.

^d MMRM Analyse mit Behandlung, Region, Screening MRT/CRP-Status, Wert zu Baseline, Studienvs. Interaktion zwischen Wert zu Baseline und Studienvs. Interaktion zwischen Behandlung und Studienvs. als feste Effekte.

Quellen: Tabelle 14.6; 14.28 [1], Tabelle 14.6; 14.28 [2], Tabelle 14.10; 14.48 [3]

Für Patienten in den IXE Q4W-Armen aller drei Teilpopulationen zeigte sich gegenüber Placebo eine statistisch signifikant größere Verbesserung der Funktionalität, gemessen als mittlere Veränderung im BASFI in Woche 16 im Vergleich zum Ausgangswert (Baseline). Die Verbesserung gegenüber Placebo betrug in der COAST-V-Studie -1,22 (95% KI [-1,83; -0,62]; $p < 0,001$), in der COAST-W-Studie -1,05 (95% KI [-1,63; -0,47]; $p < 0,001$) und in der COAST-X-Studie -0,67 (95% KI [-1,31; -0,03]; $p = 0,040$).

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.

Nicht zutreffend.

4.3.1.3.5 EQ-5D-5L VAS – RCT

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

Tabelle 4-42: Operationalisierung von EQ-5D-5L VAS-Veränderung

Studie	Operationalisierung
COAST-V	Es wird der Gesundheitszustand basierend auf der EQ-5D-5L VAS als Veränderung in Woche 16 gegenüber Baseline dargestellt. Zur Beschreibung und Operationalisierung siehe Abschnitt 4.2.5.2.
COAST-W	
COAST-X	
Abkürzungen: EQ-5D-5L: EuroQol-5 Dimension-5 Level; VAS: Visual Analog Scale.	

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

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

Tabelle 4-43: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die EQ-5D-5L VAS-Veränderung 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
COAST-V	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
COAST-W	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
COAST-X	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist für alle COAST-Studien als niedrig einzuschätzen. Die Verblindung der Endpunkterheber war gewährleistet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Aus den Studienunterlagen gehen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder auf sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren hervor. Daher wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt 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.

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

Tabelle 4-44: Ergebnisse für die EQ-5D-5L VAS-Veränderung in Woche 16 gegenüber Baseline aus den COAST-Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Placebo		80 mg IXE Q4W		80 mg IXE Q4W vs. Placebo	40 mg Adalimumab Q2W		40 mg Adalimumab Q2W vs. Placebo
	n Baseline, MW (SD)	n Veränderung gegenüber Baseline LS Mean (SE)	n Baseline, MW (SD)	n Veränderung gegenüber Baseline LS Mean (SE)	MWD (SE) [95% KI] p-Wert	n Baseline, MW (SD)	n Veränderung gegenüber Baseline LS Mean (SE)	MWD (SE) [95% KI] p-Wert
COAST-V	N = 87		N = 81			N = 90		
EQ-5D-5L VAS^a	87 47,2 (22,07)	86 8,2 (2,15)	81 49,4 (18,75)	80 18,4 (2,21)	10,2 (3,03) [4,2; 16,1] < 0,001	90 48,3 (20,35)	88 13,0 (2,09)	4,8 (2,97) [-1,1; 10,6] 0,108
COAST-W	N = 104		N = 114					
EQ-5D-5L VAS^b	104 44,7 (20,97)	99 4,3 (2,16)	114 42,4 (23,08)	112 11,4 (2,04)	7,1 (2,91) [1,4; 12,9] 0,014			
COAST-X	N = 105		N = 96					
EQ-5D-5L VAS^c	105 40,4 (19,58)	101 12,9 (2,09)	96 47,7 (21,73)	96 20,1 (2,11)	7,2 (2,98) [1,3; 13,0] 0,017			

Abkürzungen: EQ-5D-5L: EuroQol-5 Dimension-5 Level; IXE: Ixekizumab; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares; mg: Milligramm; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Patienten in der ITT Population; n: Anzahl der Patienten mit vorhandenen Werten; Q2/4W: einmal alle 2/4 Wochen; SD: Standardabweichung (Standard Deviation); SE: Standardfehler (Standard Error); VAS: visuelle Analogskala, (Visual Analog Scale); vs.: versus.

Wert zu Baseline ist definiert als der letzte vorhandene zum Tag der ersten Injektion (Woche 0) oder vorher.

^a ANCOVA Modell mit Behandlung, Region, Baseline CRP-Status und Wert zu Baseline.

^b ANCOVA Modell mit Behandlung, Region, Baseline CRP-Status, Wert zu Baseline und Anzahl der TNFi-Vorbehandlungen.

^c ANCOVA Modell mit Behandlung, Region, Screening MRT/CRP-Status und Wert zu Baseline.

Quellen: Tabelle 14.66 [1], Tabelle 14.65 [2], Tabelle 14.102 [3]

Für Patienten in den IXE Q4W-Armen aller drei Studien zeigte sich gegenüber Placebo eine statistisch signifikant größere Verbesserung des Gesundheitszustands, gemessen als mittlere Veränderung des EQ-5D-5L VAS in Woche 16 im Vergleich zu Baseline. Die Verbesserung gegenüber Placebo betrug in der COAST-V-Studie 10,2 (95% KI [4,2; 16,1]; $p < 0,001$), in der COAST-W-Studie 7,1 (95% KI [1,4; 12,9]; $p = 0,014$) und in der COAST-X-Studie 7,2 (95% KI [1,3;13,0]; $p = 0,017$).

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.

Nicht zutreffend.

4.3.1.3.6 Fatigue NRS-Veränderung– RCT

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

Tabelle 4-45: Operationalisierung von Fatigue NRS-Veränderung

Studie	Operationalisierung
COAST-V	Es wurde in allen drei Studien die Veränderung der Fatigue NRS in Woche 16 gegenüber Baseline ausgewertet. Zur Beschreibung und Operationalisierung siehe Abschnitt 4.2.5.2
COAST-W	
COAST-X	
Abkürzungen: NRS: Numeric Rating Scale.	

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 4-46: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Fatigue NRS-Veränderung 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
COAST-V	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
COAST-W	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
COAST-X	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist für alle COAST-Studien als niedrig einzuschätzen. Die Verblindung der Endpunkterheber war gewährleistet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Aus den Studienunterlagen gehen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder auf sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren hervor. Daher wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt 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.

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

Tabelle 4-47: Ergebnisse für die Fatigue NRS-Veränderung in Woche 16 gegenüber Baseline aus den COAST-Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Placebo		80 mg IXE Q4W		80 mg IXE Q4W vs. Placebo	40 mg Adalimumab Q2W		40 mg Adalimumab Q2W vs. Placebo
	n Baseline, MW (SD)	n Veränderung gegenüber Baseline LS Mean (SE)	n Baseline, MW (SD)	n Veränderung gegenüber Baseline LS Mean (SE)	MWD (SE) [95% KI] p-Wert	n Baseline, MW (SD)	n Veränderung gegenüber Baseline LS Mean (SE)	MWD (SE) [95% KI] p-Wert
COAST-V	N = 87		N = 81		-1,0 (0,33) [-1,7; -0,4] 0,002	N = 90		-0,7 (0,32) [-1,3; -0,1] 0,027
Fatigue NRS^a	86 6,9 (1,67)	86 -1,4 (0,23)	81 6,7 (1,68)	78 -2,5 (0,24)		90 6,7 (1,65)	88 -2,2 (0,23)	
COAST-W	N = 104		N = 114		-1,2 (0,33) [-1,9; -0,6] < 0,001			
Fatigue NRS^b	104 7,1 (1,61)	93 -0,7 (0,24)	114 7,6 (1,63)	100 -2,0 (0,23)				
COAST-X	N = 105		N = 96		-0,8 (0,34) [-1,4; -0,1] 0,024			
Fatigue NRS^c	105 7,1 (1,82)	99 -1,4 (0,24)	96 7,2 (1,57)	96 -2,1 (0,24)				

Abkürzungen: IXE: Ixekizumab; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares; mg: Milligramm; MMRM: Modell für wiederholte Messungen (Mixed Model for Repeated Measures); MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Patienten in der ITT Population; n: Anzahl der Patienten mit vorhandenen Werten; NRS: Numeric Rating Scale; Q2/4W: einmal alle 2/4 Wochen; SD: Standardabweichung (Standard Deviation); SE: Standardfehler (Standard Error); vs.: versus. Wert zu Baseline ist definiert als der letzte vorhandene Wert vor dem Tag der ersten Injektion (Woche 0) oder zuvor.

^a MMRM Analyse mit Behandlung, Region, Baseline CRP-Status, Wert zu Baseline, Studienvs. Interaktion zwischen Wert zu Baseline und Studienvs. Interaktion zwischen Behandlung und Studienvs. als feste Effekte.

^b MMRM Analyse mit Behandlung, Region, Baseline CRP-Status, Anzahl der TNFi-Vorbehandlungen, Wert zu Baseline, Studienvs. Interaktion zwischen Wert zu Baseline und Studienvs. Interaktion zwischen Behandlung und Studienvs. als feste Effekte.

^c MMRM Analyse mit Behandlung, Region, Screening MRT/CRP-Status, Wert zu Baseline, Studienvs. Interaktion zwischen Wert zu Baseline und Studienvs. Interaktion zwischen Behandlung und Studienvs. als feste Effekte.

Quellen: Tabelle 14.6; 14.60 [1], Tabelle 14.6; 14.59 [2], Tabelle 14.10; 14.93 [3]

Für Patienten in den IXE Q4W-Armen aller drei Studien zeigte sich gegenüber Placebo eine statistisch signifikant größere Verbesserung des Symptoms Fatigue gemessen als mittlere Veränderung der Fatigue NRS in Woche 16 im Vergleich zu Baseline. Die Verbesserung gegenüber Placebo betrug in der COAST-V-Studie -1,0 (95% KI [-1,7; -0,4]; $p = 0,002$), in der COAST-W-Studie -1,2 (95% KI [-1,9; -0,6,]; $p < 0,001$) und in der COAST-X-Studie -0,8 (95% KI [-1,4;-0,1]; $p = 0,024$).

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.

Nicht zutreffend.

4.3.1.3.7 SF-36-Veränderung – RCT

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

Tabelle 4-48: Operationalisierung von SF-36-Veränderung

Studie	Operationalisierung
COAST-V	Es wurde die Veränderung des SF-36 in Woche 16 gegenüber Baseline als wichtiger sekundärer Endpunkt in allen Studien ausgewertet. Dargestellt sind Auswertungen der PCS und MCS. Zur Beschreibung und Operationalisierung siehe Abschnitt 4.2.5.2.
COAST-W	
COAST-X	
Abkürzungen: MCS: Mental Component Summary; PCS: Physical Component Summary; SF-36: Short Form-36.	

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 die SF-36-Veränderung 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
COAST-V	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
COAST-W	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
COAST-X	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist für alle COAST-Studien als niedrig einzuschätzen. Die Verblindung der Endpunkterheber war gewährleistet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Aus den Studienunterlagen gehen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder auf sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren hervor. Daher wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt 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.

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

Tabelle 4-50: Ergebnisse für die SF-36-Veränderung in Woche 16 gegenüber Baseline aus den COAST-Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Placebo		80 mg IXE Q4W		80 mg IXE Q4W vs. Placebo	40 mg Adalimumab Q2W		40 mg Adalimumab Q2W vs. Placebo
	n Baseline, MW (SD)	n Veränderung gegenüber Baseline LS Mean (SE)	n Baseline, MW (SD)	n Veränderung gegenüber Baseline LS Mean (SE)	MWD (SE) [95% KI] p-Wert	n Baseline, MW (SD)	n Veränderung gegenüber Baseline LS Mean (SE)	MWD (SE) [95% KI] p-Wert
COAST-V	N = 87		N = 81			N = 90		
SF-36 PCS^a	86 31,95 (8,33)	86 3,64 (0,75)	81 33,99 (7,49)	78 7,70 (0,78)	4,05 (1,07) [1,94; 6,16] < 0,001	90 33,49 (8,25)	88 6,90 (0,73)	3,26 (1,04) [1,20; 5,31] 0,002
SF-36 MCS^a	86 49,85 (10,82)	86 2,12 (0,84)	81 50,38 (12,25)	78 2,75 (0,88)	0,63 (1,20) [-1,74; 2,99] 0,602	90 48,37 (12,42)	88 2,56 (0,82)	0,43 (1,17) [-1,87; 2,74] 0,713
COAST-W	N = 104		N = 114					
SF-36 PCS^b	104 30,56 (7,76)	93 1,36 (0,81)	114 27,47 (8,26)	100 6,58 (0,78)	5,21 (1,11) [3,02; 7,41] < 0,001			
SF-36 MCS^b	104 46,21 (12,63)	93 2,74 (0,95)	114 45,92 (12,33)	100 3,51 (0,91)	0,77 (1,29) [-1,76; 3,30] 0,550			

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

	Placebo		80 mg IXE Q4W		80 mg IXE Q4W vs. Placebo	40 mg Adalimumab Q2W	40 mg Adalimumab Q2W vs. Placebo	
	n Baseline, MW (SD)	n Veränderung gegenüber Baseline LS Mean (SE)	n Baseline, MW (SD)	n Veränderung gegenüber Baseline LS Mean (SE)	MWD (SE) [95% KI] p-Wert	n Baseline, MW (SD)	n Veränderung gegenüber Baseline LS Mean (SE)	MWD (SE) [95% KI] p-Wert
COAST-X	N = 105		N = 96					
SF-36 PCS^c	105 32,55 (8,21)	99 5,21 (0,80)	96 33,45 (7,43)	96 8,06 (0,81)	2,85 (1,14) [0,61; 5,09] 0,013			
SF-36 MCS^c	105 48,33 (11,73)	99 1,94 (0,82)	96 47,17 (11,76)	96 3,03 (0,83)	1,09 (1,16) [-1,20; 3,37] 0,350			

Abkürzungen: IXE: Ixekizumab; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares; mg: Milligramm; MMRM: Modell für wiederholte Messungen (Mixed Model for Repeated Measures); MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Patienten in der ITT Population; n: Anzahl der Patienten mit vorhandenen Werten; Q2/4W: einmal alle 2/4 Wochen; SD: Standardabweichung (Standard Deviation); SE: Standardfehler (Standard Error); SF-36: Short Form-36; vs.: versus.

Wert zu Baseline ist definiert als der letzte vorhandene Wert vor dem Tag der ersten Injektion (Woche 0) oder zuvor.

^a MMRM Analyse mit Behandlung, Region, Baseline CRP-Status, Wert zu Baseline, Studienvs. Interaktion zwischen Wert zu Baseline und Studienvs., Interaktion zwischen Behandlung und Studienvs. als feste Effekte.

^b MMRM Analyse mit Behandlung, Region, Baseline CRP-Status, Anzahl der TNFi-Vorbehandlungen, Wert zu Baseline, Studienvs., Interaktion zwischen Wert zu Baseline und Studienvs., Interaktion zwischen Behandlung und Studienvs. als feste Effekte.

^c MMRM Analyse mit Behandlung, Region, Screening MRT/CRP-Status, Wert zu Baseline, Studienvs., Interaktion zwischen Wert zu Baseline und Studienvs., Interaktion zwischen Behandlung und Studienvs. als feste Effekte.

Quellen: Tabelle 14.6; 14.56 [1], Tabelle 14.6; 14.55 [2], Tabelle 14.10; 14.42 [3]

Für Patienten in den IXE Q4W-Armen aller drei Studien zeigte sich gegenüber Placebo eine statistisch signifikant größere Zunahme der mittleren PCS-Werte in Woche 16 im Vergleich zu Baseline. Die Verbesserung gegenüber Placebo betrug in der COAST-V-Studie 4,5 (95% KI [1,94; 6,16]; $p < 0,001$), in der COAST-W-Studie 5,21 (95% KI [3,02; 7,41,]; $p < 0,001$) und in der COAST-X-Studie 2,85 (95% KI [0,61;5,09]; $p = 0,013$). Für die mittlere Veränderung der MCS lag in Woche 16 kein statistisch signifikanter Unterschied von Ixekizumab gegenüber Placebo vor.

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.

Nicht zutreffend.

4.3.1.3.8 ASAS HI-Veränderung– RCT

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

Tabelle 4-51: Operationalisierung von ASAS HI-Veränderung

Studie	Operationalisierung
COAST-V	Es wurde die Veränderung des ASAS HI in Woche 16 gegenüber Baseline in allen Studien ausgewertet. Zur Beschreibung und Operationalisierung siehe Abschnitt 4.2.5.2.
COAST-W	
COAST-X	
Abkürzungen: ASAS HI: Assessment of Spondyloarthritis International Society Health 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 4-52: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die ASAS HI-Veränderung 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
COAST-V	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
COAST-W	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
COAST-X	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist für alle COAST-Studien als niedrig einzuschätzen. Die Verblindung der Endpunkterheber war gewährleistet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Aus den Studienunterlagen gehen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder auf sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren hervor. Daher wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt 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.

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

Tabelle 4-53: Ergebnisse für die ASAS HI-Veränderung in Woche 16 gegenüber Baseline aus den COAST-Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Placebo		80 mg IXE Q4W		80 mg IXE Q4W vs. Placebo	40 mg Adalimumab Q2W		40 mg Adalimumab Q2W vs. Placebo
	n Baseline, MW (SD)	n Veränderung gegenüber Baseline LS Mean (SE)	n Baseline, MW (SD)	n Veränderung gegenüber Baseline LS Mean (SE)	MWD (SE) [95% KI] p-Wert	n Baseline, MW (SD)	n Veränderung gegenüber Baseline LS Mean (SE)	MWD (SE) [95% KI] p-Wert
COAST-V	N = 87		N = 81		-1,11 (0,43) [-1,95; -0,27] 0,010	N = 90		-1,05 (0,42) [-1,87; -0,23] 0,012
ASAS HI ^a	86 8,12 (3,51)	86 -1,25 (0,30)	81 7,48 (3,34)	78 -2,36 (0,31)		90 8,22 (3,74)	88 -2,30 (0,29)	
COAST-W	N = 104		N = 114		-1,03 (0,46) [-1,94; -0,13] 0,026			
ASAS HI ^b	104 9,00 (3,49)	93 -0,89 (0,34)	114 9,96 (3,70)	100 -1,92 (0,32)				
COAST-X	N = 105		N = 96		-0,83 (0,43) [-1,68; 0,02] 0,057			
ASAS HI ^c	105 9,02 (3,75)	99 -1,76 (0,31)	96 8,61 (3,42)	96 -2,59 (0,31)				

Abkürzungen: ASAS HI: Assessment of Spondyloarthritis International Society Health Index; IXE: Ixekizumab; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares; mg: Milligramm; MMRM: Modell für wiederholte Messungen (Mixed Model for Repeated Measures); MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Patienten in der ITT Population; n: Anzahl der Patienten mit vorhandenen Werten; Q2/4W: einmal alle 2/4 Wochen; SD: Standardabweichung (Standard Deviation); SE: Standardfehler (Standard Error); vs.: versus.

Wert zu Baseline ist definiert als der letzte vorhandene Wert vor dem Tag der ersten Injektion (Woche 0) oder zuvor.

^a MMRM Analyse mit Behandlung, Region, Baseline CRP-Status, Wert zu Baseline, Studienvs. Interaktion zwischen Wert zu Baseline und Studienvs. Interaktion zwischen Behandlung und Studienvs. als feste Effekte.

^b MMRM Analyse mit Behandlung, Region, Baseline CRP-Status, Anzahl der TNFi-Vorbehandlungen, Wert zu Baseline, Studienvs. Interaktion zwischen Wert zu Baseline und Studienvs. Interaktion zwischen Behandlung und Studienvs. als feste Effekte.

^c MMRM Analyse mit Behandlung, Region, Screening MRT/CRP-Status, Wert zu Baseline, Studienvs. Interaktion zwischen Wert zu Baseline und Studienvs. Interaktion zwischen Behandlung und Studienvs. als feste Effekte.

Quellen: Tabelle 14.6; 14.58 [1], Tabelle 14.6; 14.57 [2], Tabelle 14.10; 14.89 [3]

Für Patienten in den IXE Q4W-Armen der Studien COAST-V und COAST-W zeigte sich gegenüber Placebo eine statistisch signifikant größere Verbesserung des Gesundheitszustands gemessen als mittlere Veränderung des ASAS HI in Woche 16 im Vergleich zu Baseline. Die Verbesserung gegenüber Placebo betrug in der COAST-V-Studie -1,11 (95% KI [-1,95; -0,27]; $p = 0,010$) und in der COAST-W-Studie -1,03 (95% KI [-1,94; -0,13]; $p = 0,026$). Für die mittlere Veränderung des ASAS HI lag in der COAST-X-Studie in Woche 16 kein statistisch signifikanter Unterschied von Ixekizumab gegenüber Placebo vor.

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.

Nicht zutreffend.

4.3.1.3.9 UE – RCT

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

Tabelle 4-54: Operationalisierung von UE

Studie	Operationalisierung
COAST-V	Die Analysen zur Sicherheit wurden auf Basis der Sicherheitspopulation für alle Studien bis zu Woche 16 durchgeführt. Im Folgenden werden UE, SUE, Therapieabbrüche aufgrund von UE sowie AESI berichtet.
COAST-W	
COAST-X	
Abkürzungen: AESI: UE von besonderem Interesse (Adverse Events of Special Interest); 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 4-55: Bewertung des Verzerrungspotenzials für UE 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
COAST-V	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
COAST-W	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
COAST-X	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist für alle COAST-Studien als niedrig einzuschätzen. Die Verblindung der Endpunkterheber war gewährleistet. Der Auswertung liegt die Sicherheitspopulation zugrunde, was als adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips gilt. Es fanden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Das Verzerrungspotenzial für die Sicherheitsendpunkte wird somit 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.

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

Tabelle 4-56: Ergebnisse für UE in Woche 16 aus COAST-V mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Placebo	80 mg IXE Q4W	80 mg IXE Q4W vs. Placebo	40 mg Adalimumab Q2W	40 mg Adalimumab Q2W vs. Placebo
	n (%)	n (%)	p-Wert ^c	n (%)	p-Wert ^c
COAST-V	N = 86 ^a	N = 81		N = 90	
UE	34 (39,5)	34 (42,0)	0,775	44 (48,9)	0,228
UE nach Schweregrad ^b			> 0,999		> 0,999
Leicht	22 (25,6)	22 (27,2)		28 (31,1)	
Moderat	11 (12,8)	12 (14,8)		14 (15,6)	
Schwer	1 (1,2)	0		2 (2,2)	
SUE	0	1 (1,2)	0,485	3 (3,3)	0,246
Therapieabbruch aufgrund von UE	0	0	n.b.	1 (1,1)	> 0,999
Häufige UE nach PT ^d					
Nasopharyngitis	6 (7)	6 (7)	< 0,999	6 (7)	< 0,999
Infektion der oberen Atemwege	4 (4,7)	7 (9)	0,360	2 (2)	0,436
AESI					
Hepatische Ereignisse	1 (1,2)	1 (1,2)	> 0,999	2 (2,2)	> 0,999
Zytopenien	1 (1,2)	1 (1,2)	> 0,999	2 (2,2)	> 0,999
Infektionen	13 (15,1)	16 (19,8)	0,540	19 (21,1)	0,333
Allergische Reaktionen/Überempfindlichkeit	1 (1,2)	3 (3,7)	0,356	4 (4,4)	0,368
Potenziell anaphylaktische Reaktionen	0	0	n.b.	0	n.b.
Nicht anaphylaktische Reaktionen	1 (1,2)	3 (3,7)	0,356	4 (4,4)	0,368
Reaktionen an der Einstichstelle	4 (4,7)	3 (3,7)	> 0,999	7 (7,8)	0,537
Bestätigte zerebrokardiovaskuläre Ereignisse	0	1 (1,2)	0,485	0	n.b.
Maligne Tumore	0	0	n.b.	0	n.b.
Depressionen	0	0	n.b.	1 (1,1)	> 0,999

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

	Placebo	80 mg IXE Q4W	80 mg IXE Q4W vs. Placebo	40 mg Adalimumab Q2W	40 mg Adalimumab Q2W vs. Placebo
	n (%)	n (%)	p-Wert ^c	n (%)	p-Wert ^c
COAST-V	N = 86 ^a	N = 81		N = 90	
Entzündliche Darmerkrankungen	0	0	n.b.	0	n.b.
Interstitielle Lungenerkrankung	0	0	n.b.	0	n.b.

Abkürzungen: AESI: Adverse Event of Special Interest; IXE: Ixekizumab; mg: Milligramm; N: Patienten in der Sicherheitspopulation; n: Patienten mit Ereignis; n.b.: nicht berechenbar; PT: Preferred Term; Q2/4W: einmal alle 2/4 Wochen; SUE: schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; UE: unerwünschte Ereignisse; vs.: versus.
 MedDRA Version 20.1
 Patienten mit mehreren Ereignissen einer Kategorie werden für jede Kategorie einmal gezählt. Todesfälle werden auch als SUE und Therapieabbruch aufgrund von UE berücksichtigt.
^a Ein Patient wurde als „screening failure“ versehentlich eingeschlossen und randomisiert. Dieser Patient wurde bei der 2. Studienvisite ausgeschlossen und erhielt keine Dosis der Studienmedikation.
^b Patienten mit mehrfachem Auftreten des gleichen UE wurden unter der schwersten Ausprägung berücksichtigt.
^c Fisher's Exact Test.
^d Häufige UE sind definiert als UE nach PT, die bei ≥ 5% der Patienten im IXE Q4W-Arm auftreten.
 Quellen: Publikation [9], Tabellen 14.75 und 14.76 [1]

Bis Woche 16 zeigten sich in der COAST-V keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Armen IXE Q4W und Placebo bezüglich der Anteile von Patienten mit UE und SUE. Im IXE Q4W-Arm hatten 42% der Patienten ein UE, und im Placebo-Arm berichteten 39,5% ein UE. Ein SUE hatten im IXE Q4W-Arm 1,2% der Patienten und kein Patient im Placebo-Arm. Unter Ixekizumab wurde kein Therapieabbruch aufgrund von einem UE verzeichnet, und unter Placebo lag der Anteil bei 1,1%. Als häufige UEs wurden die PT Nasopharyngitis und Infektion der oberen Atemwege identifiziert, wobei es keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen gab. Hinsichtlich der AESI lag jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Ixekizumab und Placebo vor.

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

Tabelle 4-57: Ergebnisse für UE in Woche 16 aus COAST-W mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Placebo	80 mg IXE Q4W	80 mg IXE Q4W vs. Placebo
	n (%)	n (%)	p-Wert ^a
COAST-W	N = 104	N = 114	
UE	51 (49,0)	73 (64,0)	0,029
UE nach Schweregrad ^b			0,358
Leicht	18 (17,3)	34 (29,8)	
Moderat	26 (25,0)	35 (30,7)	
Schwer	7(6,7)	4 (3,5)	
SUE	5 (4,8)	4 (3,5)	0,740
Therapieabbruch aufgrund von UE	2 (1,9)	10 (8,8)	0,036
Häufige UE nach PT ^c			
Infektion der oberen Atemwege	3 (2,9)	9 (7,9)	0,140
AESI			
Hepatische Ereignisse	2 (1,9)	5 (4,4)	0,449
Zytopenien	0	0	n.b.
Infektionen	10 (9,6)	34 (29,8)	< 0,001
Allergische Reaktionen/Überempfindlichkeit	1 (1,0)	3 (2,6)	0,623
Potenziell anaphylaktische Reaktionen	0	0	n.b.
Nicht anaphylaktische Reaktionen	1 (1,0)	3 (2,6)	0,623
Reaktionen an der Einstichstelle	6 (5,8)	9 (7,9)	0,600
Bestätigte zerebrokardiovaskuläre Ereignisse	1 (1,0)	0	0,477
Maligne Tumore	0	1 (0,9)	> 0,999
Depressionen	5 (4,8)	0	0,023
Entzündliche Darmerkrankungen	1 (1,0)	3 (2,6)	0,623

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

	Placebo	80 mg IXE Q4W	80 mg IXE Q4W vs. Placebo
	n (%)	n (%)	p-Wert ^a
COAST-W	N = 104	N = 114	
Interstitielle Lungenerkrankung	0	0	n.b.
<p>Abkürzungen: AESI: Adverse Event of Special Interest; IXE: Ixekizumab; mg: Milligramm; N: Patienten in der Sicherheitspopulation; n: Patienten mit Ereignis; n.b.: nicht berechenbar; PT: Preferred Term; Q2/4W: einmal alle 2/4 Wochen; SUE: schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; UE: unerwünschte Ereignisse; vs.: versus.</p> <p>MedDRA Version 21.0</p> <p>Patienten mit mehreren Ereignissen einer Kategorie werden für jede Kategorie einmal gezählt. Todesfälle werden auch als SUE und Therapieabbruch aufgrund von UE berücksichtigt.</p> <p>^a Fisher's Exact Test.</p> <p>^b Patienten mit mehrfachem Auftreten des gleichen UE wurden unter der schwersten Ausprägung berücksichtigt.</p> <p>^c Häufige UE sind definiert als UE nach PT, die bei $\geq 5\%$ der Patienten im IXE Q4W-Arm auftreten.</p> <p>Quellen: Publikation [7], Tabellen 14.75 und 14.76 [2]</p>			

Bis Woche 16 war in der COAST-W Studie im Placebo-Arm bei 49% der Patienten mindestens ein UE aufgetreten; im IXE Q4W-Arm lag der Anteil der Patienten mit UE bei 64%. Dieser Unterschied war statistisch signifikant ($p = 0,029$). Der Anteil von Patienten mit einem SUE im IXE Q4W-Arm lag bei 3,5% und unter Placebo hatten 4,8% der Patienten ein SUE. Therapieabbrüche aufgrund von einem UE waren mit 8,8% im IXE Q4W-Arm aufgetreten; im Placebo-Arm brachen 1,9% die Studie ab. Dieser Unterschied war statistisch signifikant ($p = 0,036$). Als häufiges UE nach PT wurden Infektionen der oberen Atemwege identifiziert, wobei kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen vorlag. Hinsichtlich der AESI zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen bei zwei Ereignissen; es berichteten 29,8% der Patienten im IXE Q4W-Arm und 9,6% im Placebo-Arm eine Infektion ($p < 0,001$). Depressionen traten im IXE Q4W-Arm nicht auf, unter Placebo wurden bei 4,8% der Patienten Depressionen berichtet ($p = 0,023$).

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

Tabelle 4-58: Ergebnisse für UE in Woche 16 aus COAST-X mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Placebo	80 mg IXE Q4W	80 mg IXE Q4W vs. Placebo
	n (%)	n (%)	p-Wert ^a
COAST-X	N = 104	N = 96	
UE	51 (49,0)	52 (54,2)	0,482
UE nach Schweregrad ^b			0,122
Leicht	35 (33,7)	30 (31,3)	
Moderat	12 (11,5)	22 (22,9)	
Schwer	4 (3,8)	0	
SUE	1 (1,0)	0	> 0,999
Therapieabbruch aufgrund von UE	2 (1,9)	0	0,498
Häufige UE nach PT ^c			
Nasopharyngitis	8 (8)	18 (19)	0,022
Reaktionen an der Injektionsstelle	4 (4)	11 (11)	0,058
Kopfschmerzen	4 (4)	7 (7)	0,359
Hypertonie	3 (3)	6 (6)	0,317
AESI			
Hepatische Ereignisse	5 (4,8)	1 (1,0)	0,214
Zytopenien	1 (1,0)	1 (1,0)	> 0,999
Infektionen	23 (22,1)	26 (27,1)	0,511
Allergische Reaktionen/Überempfindlichkeit	3 (2,9)	1 (1,0)	0,622
Potenziell anaphylaktische Reaktionen	1 (1,0)	0	> 0,999
Nicht anaphylaktische Reaktionen	2 (1,9)	1 (1,0)	> 0,999
Reaktionen an der Einstichstelle	7 (6,7)	15 (15,6)	0,069
Bestätigte zerebrokardiovaskuläre Ereignisse	0	0	n.b.
Maligne Tumore	0	0	n.b.

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

	Placebo	80 mg IXE Q4W	80 mg IXE Q4W vs. Placebo
	n (%)	n (%)	p-Wert ^a
COAST-X	N = 104	N = 96	
Depressionen	0	0	n.b.
Entzündliche Darmerkrankungen	1 (1,0)	0	> 0,999
Interstitielle Lungenerkrankung	0	0	n.b.
Abkürzungen: AESI: Adverse Event of Special Interest; IXE: Ixekizumab; mg: Milligramm; N: Patienten in der Sicherheitspopulation; n: Patienten mit Ereignis; n.b.: nicht berechenbar; PT: Preferred Term; Q2/4W: einmal alle 2/4 Wochen; SUE: schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; UE: unerwünschte Ereignisse; vs.: versus. MedDRA Version 21.1 Patienten mit mehreren Ereignissen einer Kategorie werden für jede Kategorie einmal gezählt. Todesfälle werden auch als SUE und Therapieabbruch aufgrund von UE berücksichtigt. ^a Fisher's Exact-Test. ^b Patienten mit mehrfachem Auftreten des gleichen UE wurden unter der schwersten Ausprägung berücksichtigt. ^c Häufige UE nach PT sind definiert als UE, die bei ≥ 5% der Patienten im IXE Q4W-Arm auftreten. Quelle: [14], Tabellen 14.118 und 14.124 [3]			

Bis Woche 16 waren in der Studie COAST-X im Placebo-Arm bei 49% der Patienten UE aufgetreten; im IXE Q4W-Arm lag der Anteil der Patienten mit UE bei 54,2%. Auch der Anteil von Patienten mit einem SUE war in den Armen vergleichbar (IXE Q4W 0% und Placebo 1%). Unter den häufigen UE nach PT lag hinsichtlich der Nasopharyngitis ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zugunsten von Placebo vor (p = 0,022). Unter Ixekizumab wurde kein Therapieabbruch aufgrund von UE verzeichnet und unter Placebo lag der Anteil bei 1,9%. Hinsichtlich der AESI lag jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Ixekizumab und Placebo vor.

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.

Nicht zutreffend.

4.3.1.3.10 Subgruppenanalysen – RCT

Für die Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in 4.3.1.3.¹⁶

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

- Subgruppenanalysen sind nur für die Merkmale (z.B. Alter) durchzuführen, bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens 10 Patienten umfassen.
- Subgruppenanalysen sind für binäre Ereignisse je Merkmal nur dann durchzuführen, wenn in einer der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind.
- Für Überlebenszeitanalysen müssen Kaplan-Meier-Kurven zu den einzelnen Subgruppen nur für Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ($p < 0,05$) dargestellt werden.
- Ergebnisse zu UE nach SOC und PT müssen nur dargestellt werden, wenn das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant ist. Zu a priori definierten Ereignissen (z.B. AESI, SMQs) sowie den UE-Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE) müssen Subgruppenanalysen unabhängig vom Vorliegen statistischer Signifikanz in der Gesamtpopulation dargestellt werden.
- Bei Vorliegen mehrerer Studien und Durchführung von Metaanalysen zu diesen Studien gelten die zuvor genannten Kriterien für die jeweilige Metaanalyse, nicht für die Einzelstudien.
- Für Studien des pharmazeutischen Unternehmers sind entsprechende Analysen für alle benannten Effektmodifikatoren zu allen relevanten Endpunkten nach den zuvor genannten Kriterien vorzulegen und daher ggf. posthoc durchzuführen.
- Wird für die Nutzenbewertung nur die Teilpopulation einer Studie herangezogen (z.B. wegen Zulassungsbeschränkungen, aufgrund von durch den G-BA bestimmte Teilpopulationen), so gelten die genannten Kriterien für diese Teilpopulation, und die Subgruppenanalysen sind für die Teilpopulation und nicht für die Gesamtpopulation der Studie durchzuführen.
- Subgruppenanalysen, bei denen der Interaktionsterm nicht statistisch signifikant ist, können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine ausschließliche Darstellung in Modul 5 ist aber nicht ausreichend.

¹⁶ unbesetzt

Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen. Stellen Sie dabei zunächst tabellarisch dar, zu welchen der in Abschnitt 4.2.5.5 genannten Effektmodifikatoren Subgruppenanalysen zu den relevanten Endpunkten vorliegen, und ob diese a priori geplant und im Studienprotokoll festgelegt waren oder posthoc durchgeführt wurden.

Orientieren Sie sich an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Nicht zutreffend (siehe auch Abschnitt 4.2.5.5).

Tabelle 4-59 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

Endpunkt Studie	Alter	Geschlecht	<Effektmo- difikator-a>	<Effektmo- difikator-b>	<Effektmo- difikator-c>	<Effektmo- difikator-d>
Gesamtmortalität						
<Studie 1>	●	●	●	○	○	○
<Studie 2>	●	●	○	n.d.	n.d.	n.d.
<Endpunkt 2>						
Nicht zutreffend						
●: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Posthoc durchgeführte Subgruppenanalyse. n.d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt.						

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-60 die Ergebnisse der Interaktionsterme für alle Subgruppenanalysen je Endpunkt in tabellarischer Form dar, und zwar für jede einzelne Studie separat. Kennzeichnen Sie dabei statistisch signifikante ($p < 0,05$) Interaktionsterme.

Tabelle 4-60: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator>

Endpunkt Studie	Alter	Geschlecht	<Effektmo- difikator-a>	<Effektmo- difikator-b>	<Effektmo- difikator-c>	<Effektmo- difikator-d>
Gesamtmortalität						
<Studie 1>	p=0,345	p=0,321	p=0,003	p=0,041	p=0,981	p=0,212
<Studie 2>	p=0,634	p=0,212	p<0,001	k.A.	k.A.	k.A.
<Endpunkt 2>						
Nicht zutreffend						
k.A.: keine Angabe.						

Stellen Sie schließlich alle Subgruppenergebnisse dar.

Sofern eine Effektmodifikation für mehr als ein Subgruppenmerkmal vorliegt, kann eine Untersuchung auf eine Wechselwirkung höherer Ordnung sinnvoll sein. Dies gilt insbesondere dann, wenn diese Effektmodifikation konsistent über mehrere Endpunkte besteht. Zur Interpretation der Ergebnisse sollte dann für diese Endpunkte zusätzlich eine Subgruppenanalyse durchgeführt werden, die die Merkmale mit Effektmodifikation kombiniert. Beispiel: Für die Endpunkte Mortalität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und schwere unerwünschte Ereignisse liegt sowohl für das Merkmal Geschlecht (mit den Ausprägungen „weiblich“ und „männlich“) als auch für das Merkmal Schweregrad (mit den Ausprägungen „niedrig“ und „hoch“) eine Effektmodifikation vor. Die zusätzliche Subgruppenanalyse erfolgt dann für die 3 genannten Endpunkte für das kombinierte Merkmal Geschlecht/Schweregrad mit den 4 Ausprägungen weiblich/niedrig, weiblich/hoch, männlich/niedrig und männlich/hoch.

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.

Nicht zutreffend.

4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT

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).

Tabelle 4-61: Liste der Studien zum medizinischen Nutzen

Studie	Publikation [Quelle]	Registriereintrag [Quelle]	Studienprotokoll [Quelle]	Studienbericht [Quelle]
COAST-V IIF-MC-RHBV NCT02696785	Von der Heijde et al. 2018 [9] Mease et al. 2019 [8] Dougados et al. 2020 [10; 11]	Clinicaltrials.gov NCT02696785 [42] EU-CTR 2015-003932-11 [43] ICTRP 2015-003932-11-DE [44]	Protocol IIF-MC-RHBV(b) [12]	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-Naïve Patients with Radiographic Axial Spondyloarthritis [1]
COAST-W IIF-MC-RHBW NCT02696798	Deodhar et al. 2019 [7] Mease et al. 2019 [8] Dougados et al. 2020 [10; 11]	Clinicaltrials.gov: NCT02696798 [45] EU-CTR 2015-003937-84 [46] ICTRP 2015-003937-84-GB [47] JPRN-JapicCTI-163261 [48]	Protocol IIF-MC-RHBW(c) [13]	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 [2]
COAST-X IIF-MC-RHBX NCT02757352	Deodhar et al. 2020 [14]	Clinicaltrials.gov NCT02757352 [49] EU-CTR 2015-003938-27 [50] ICTRP 2015-003938-27 [51-53] JPRN-JapicCTI-163346 [54] NCT02757352 [55]	Protocol IIF-MC-RHBX(b) [15]	A 52-Week Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Ixekizumab (LY2439821) in bDMARD-Naïve Patients with Non-Radiographic Axial Spondyloarthritis [3]

Für die Ableitung des Zusatznutzens konnten keine Studien identifiziert werden. Jedoch werden die RCT COAST-V, COAST-W und COAST-X zur Darstellung des medizinischen Nutzens von Ixekizumab in der vorliegenden Indikation herangezogen und die Studienergebnisse entsprechend unter 4.3.1.2 und 4.3.1.3 dargestellt.

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 sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken*
- *Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA*
- *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 identifiziert wurden und bewerten Sie darüber hinaus deren Ähnlichkeit. Begründen Sie darauf basierend den Ein- bzw. Ausschluss von Studien für die von Ihnen durchgeführten indirekten Vergleiche. Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der für indirekte Vergleiche herangezogenen Studien. 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 4-62: 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
Nicht zutreffend					

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 drei 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.**

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

Tabelle 4-63: 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 4-64: 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 4-65: 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 4-66: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3)
<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: Stellen Sie die Ergebnisse der paarweisen Meta-Analysen dar. 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 inkonsistente Ergebnisse.*

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 4.3.1.3.10.

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT

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).

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/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite
- 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 4-67: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
			Patient	Behandelnde Personen		
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus nicht randomisierten vergleichenden Studien beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-68: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits-bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein
Nicht zutreffend					

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 4-69: 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 4-70: 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 4.3.1.3.10.**

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende 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).

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 sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie**

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite

- *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

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus weiteren Untersuchungen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-71: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein
Nicht zutreffend					

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 4-72: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. 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.

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 4.3.1.3.10.***

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen

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).

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.

Gemäß den Angaben zur Evidenzklassifizierung nach § 5(6) im 5. Kapitel der Verfahrensordnung des G-BA entsprechen die drei vorgelegten randomisierten, doppelblinden Studien des COAST Studienprogramms der Evidenzstufe Ib. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse der Studien als niedrig eingestuft. Im vorliegenden Dossier wird auf die Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise verzichtet. Es werden die Daten für Ixekizumab- gegenüber Placebo aus den Zulassungsstudien dargestellt, die den medizinischen Nutzen in der vorliegenden Indikation belegen. Es wird kein Zusatznutzen gegenüber der vom G-BA bestimmten ZVT abgeleitet.

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.

Durch die systematische Recherche in bibliografischen Datenbanken und Studienregistern konnten keine relevanten Studien für die Bewertung des Zusatznutzens identifiziert werden, welche den Anforderungen des G-BA hinsichtlich ZVT und Studiendauer genügten. Damit ist der Zusatznutzen in der vorliegenden Indikation nicht belegt.

Basierend auf dem von der EMA bestätigten positiven Nutzen-Risiko-Verhältnis von Ixekizumab für Patienten mit AS und nr-axSpA kann der medizinische Nutzen als belegt angesehen werden. Die zugrundeliegenden Studien weisen ein niedriges Verzerrungspotenzial auf und entsprechen als adäquat geplante, durchgeführte und ausgewertete RCTs der Evidenzstufe 1b gemäß den Angaben zur Evidenzklassifizierung nach § 5 (6) im 5 Kapitel der Verfahrensordnung des G-BA.

Das primäre Therapieziel gemäß AWMF- und ASAS-Empfehlungen ist langfristig die Maximierung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität durch Symptomkontrolle und Kontrolle des Entzündungsgeschehens, der Erhalt der körperlichen Funktionsfähigkeit und die Prävention progredienter struktureller Schädigungen. Das Erreichen des primären Therapieziels konnte anhand der Ergebnisse des COAST-Studienprogramm für Ixekizumab dargelegt werden, da die Anzeichen und Symptome der aktiven axSpA unter Ixekizumab im Vergleich zu Placebo statistisch signifikant reduziert und die Lebensqualität statistisch signifikant verbessert war. Der primäre Endpunkt ASAS40-Ansprechen wurde in Woche 16 bei allen drei Studien erreicht. Statistisch signifikant größere Verbesserungen konnten auch bei der Krankheitsaktivität und der Funktionsfähigkeit in allen drei Studien und damit in allen drei relevanten Teilpopulationen gezeigt werden. Damit erwies sich Ixekizumab hinsichtlich der Zielgröße Morbidität gegenüber Placebo als deutlich überlegen. Auch in Bezug auf die Lebensqualität konnten statistisch signifikante Vorteile gegenüber Placebo für Patienten unter Ixekizumab erreicht werden. Dies zeigte sich sowohl bei der Erfassung der Lebensqualität durch ein krankheitsspezifisches Instrument (ASAS HI), als auch bei ihrer Erfassung durch ein generisches Instrument (PCS des SF-36). In der Zusammenfassung zeigten die Sicherheitsdaten von Ixekizumab keine unerwarteten Signale und bestätigten das aus anderen Indikationen von Ixekizumab bekannte Sicherheitsprofil [56; 57].

Eine integrierte Analyse evaluierte die Sicherheit und Verträglichkeit von Ixekizumab in den Indikationen Psoriasis, Psoriasis-Arthritis und axSpA über insgesamt 21 klinische Studien. Die Exposition der in die Studien eingeschlossenen erwachsenen Patienten gegenüber Ixekizumab umfasste bis zu 5 Jahre. Die Analyse bestätigte das bekannte Sicherheitsprofil von Ixekizumab; das Sicherheitsprofil von Ixekizumab war über alle Indikationen vergleichbar. In dieser Analyse wurden keine neuen Sicherheitssignale beobachtet [58].

Die Bewertung der therapeutischen Effekte steht im Einklang mit der deutschen Leitlinie und den Anforderungen der regulatorischen Behörden. Das Ansprechen auf eine Therapie mit bDMARDs ist gemäß der deutschen Leitlinie nach 12 Wochen möglich und eine Überprüfung des Ansprechens nach dieser Zeit auch empfohlen. Aus medizinischer Sicht ist die Auswertung

der Studienergebnisse in Woche 16 damit ausreichend, um den medizinischen Nutzen von Ixekizumab in der vorliegenden Indikation auf Basis der dargestellten Ergebnisse zu unterstreichen.

Der medizinische Nutzen von Ixekizumab ist folglich begründet durch die Verbesserung der Krankheitsaktivität, der körperlichen Funktionsfähigkeit und der Lebensqualität bei einem insgesamt günstigen Sicherheitsprofil für alle Patienten mit aktiver axSpA, sowohl für Patienten mit AS als auch für diejenigen mit nr-axSpA.

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 4-73: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Teilpopulation a1) Erwachsene mit aktiver AS, die unzureichend auf eine Behandlung mit NSAR angesprochen haben oder die eine Unverträglichkeit gegenüber NSAR aufweisen.	Zusatznutzen nicht belegt
Teilpopulation a2) Erwachsene mit aktiver AS, die unzureichend auf eine vorhergehende Therapie mit biologischen Antirheumatika ansprechen.	Zusatznutzen nicht belegt
Teilpopulation b) Erwachsene mit aktiver axSpA ohne Röntgennachweis einer AS, aber mit objektiven Anzeichen der Entzündung, die unzureichend auf eine Behandlung mit NSAR angesprochen haben oder die eine Unverträglichkeit gegenüber NSAR aufweisen	Zusatznutzen nicht belegt
Abkürzungen: AS: ankylosierende Spondylitis; axSpA: axiale Spondyloarthritis; NSAR: nicht-steroidale Antirheumatika.	

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 2005¹⁷, Molenberghs 2010¹⁸). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein,

¹⁷ Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.

¹⁸ 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.

die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrundeliegende 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 2006¹⁹) 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 2006²⁰) 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)
- 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.

¹⁹ Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.

²⁰ Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.

4.6 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge), die Sie im vorliegenden Dokument angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Eli Lilly and Company 2018. RHBV (COAST-V) Clinical Study Report
2. Eli Lilly and Company 2018. RHBW (COAST-W) Clinical Study Report
3. Eli Lilly and Company 2019. RHBX (COAST-X) Clinical Study Report
4. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2017. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2017-B-095 Ixekizumab zur Behandlung der ankylosierenden Spondylitis (AS).
5. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2020. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses in der Fassung vom 18. Dezember 2008, zuletzt geändert am 19. September 2019, in Kraft getreten am 14. Januar 2020.
6. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2017. Allgemeine Methoden - Version 5.0 vom 10.07.2017.
7. Deodhar, A., Poddubnyy, D., Pacheco-Tena, C., Salvarani, C., Lespessailles, E., Rahman, P., Jarvinen, P., Sanchez-Burson, J., Gaffney, K., Lee, E. B., Krishnan, E., Santisteban, S., Li, X., Zhao, F., Carlier, H. & Reveille, J. D. 2019. Efficacy and Safety of Ixekizumab in the Treatment of Radiographic Axial Spondyloarthritis: Sixteen-Week Results From a Phase III Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial in Patients With Prior Inadequate Response to or Intolerance of Tumor Necrosis Factor Inhibitors. *Arthritis & rheumatology (Hoboken, N.J.)*, 71, 599-611.
8. Mease, P., Walsh, J. A., Baraliakos, X., Inman, R., de Vlam, K., Wei, J. C., Hunter, T., Gallo, G., Sandoval, D., Zhao, F., Dong, Y., Bolce, R. & Marzo-Ortega, H. 2019. Translating Improvements with Ixekizumab in Clinical Trial Outcomes into Clinical Practice: ASAS40, Pain, Fatigue, and Sleep in Ankylosing Spondylitis. *Rheumatology and therapy*, 6, 435-50.
9. van der Heijde, D., Cheng-Chung Wei, J., Dougados, M., Mease, P., Deodhar, A., Maksymowych, W. P., Van den Bosch, F., Sieper, J., Tomita, T., Landewe, R., Zhao, F., Krishnan, E., Adams, D. H., Pangallo, B. & Carlier, H. 2018. Ixekizumab, an interleukin-17A antagonist in the treatment of ankylosing spondylitis or radiographic axial spondyloarthritis in patients previously untreated with biological disease-modifying anti-rheumatic drugs (COAST-V): 16 week results of a phase 3 randomised, double-blind, active-controlled and placebo-controlled trial. *Lancet*, 392, 2441-51.
10. Dougados, M. 2020. Correction: Efficacy and safety of ixekizumab through 52 weeks in two phase 3, randomised, controlled clinical trials in patients with active radiographic axial spondyloarthritis (COAST-V and COAST-W). *Ann. Rheum. Dis.*, 79, e75.
11. Dougados, M., Wei, J. C.-C., Landewe, R., Sieper, J., Baraliakos, X., Van den Bosch, F., Maksymowych, W. P., Ermann, J., Walsh, J. A., Tomita, T., Deodhar, A., van der Heijde, D., Li, X., Zhao, F., Bertram, C. C., Gallo, G., Carlier, H., Gensler, L. S., Coast, V. & Groups, C.-W. S. 2020. Efficacy and safety of ixekizumab through 52 weeks in two phase 3, randomised, controlled clinical trials in patients with active radiographic axial spondyloarthritis (COAST-V and COAST-W). *Ann. Rheum. Dis.*, 79, 176-85.

12. Eli Lilly and Company 2016. RHBV (COAST-V) Clinical Study Protocol - Approval Date: 23-Dec-2016.
13. Eli Lilly and Company 2017. RHBW (COAST-W) Clinical Study Protocol - Approval Date: 02-June-2017.
14. Deodhar, A., van der Heijde, D., Gensler, L. S., Kim, T.-H., Maksymowych, W. P., Østergaard, M., Poddubnyy, D., Marzo-Ortega, H., Bessette, L. & Tomita, T. 2020. Ixekizumab for patients with non-radiographic axial spondyloarthritis (COAST-X): a randomised, placebo-controlled trial. *The Lancet*, 395, 53-64.
15. Eli Lilly and Company 2018. RHBX (COAST-X) Clinical Study Protocol - Approval Date: 05-Oct-2018.
16. Garrett, S., Jenkinson, T., Kennedy, L. G., Whitelock, H., Gaisford, P. & Calin, A. 1994. A new approach to defining disease status in ankylosing spondylitis: the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index. *The Journal of rheumatology*, 21, 2286-91.
17. Brandt, J., Westhoff, G., Rudwaleit, M., Listing, J., Zink, A., Braun, J. & Sieper, J. 2003. Validierung einer deutschen Version des Fragebogens BASDAI zur Messung der Krankheitsaktivität bei ankylosierender Spondylitis. *Z. Rheumatol.*, 62, 264-73.
18. Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie e.V. 2019. S3- Leitlinie: Axiale Spondyloarthritis inklusive Morbus Bechterew und Frühformen, AWMF-Leitlinien Register Nummer: 060/003, Entwicklungsstufe: S3.
19. Machado, P., Landewé, R., Lie, E., Kvien, T. K., Braun, J., Baker, D., van der Heijde, D. & Assessment of SpondyloArthritis international Society 2011. Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS): defining cut-off values for disease activity states and improvement scores. *Ann. Rheum. Dis.*, 70, 47-53.
20. Machado, P. M., Landewé, R. & van der Heijde, D. 2018. Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS): 2018 update of the nomenclature for disease activity states. *Ann. Rheum. Dis.*, 77, 1539-40.
21. van der Heijde, D., Lie, E., Kvien, T., Sieper, J., Van den Bosch, F., Listing, J., Braun, J. & Landewe, R. 2009. Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS). ASDAS, a highly discriminatory ASAS-endorsed disease activity score in patients with ankylosing spondylitis. *Ann. Rheum. Dis.*, 68, 1811-8.
22. Perrotta, F. M., Musto, A. & Lubrano, E. 2019. New Insights in Physical Therapy and Rehabilitation in Axial Spondyloarthritis: A Review.
23. Ruof, J., Sangha, O. & Stucki, G. 1999. Evaluation einer deutschen Version des Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index (BASFI) und Dougados Functional Index (D-FI). *Z. Rheumatol.*, 58, 218-25.
24. Calin, A., Jones, S. D., Garrett, S. L. & Kennedy, L. G. 1995. Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index. *Br. J. Rheumatol.*, 34, 793-4.
25. Boonen, A., Vander Cruyssen, B., Steinfeld, S., Ribbens, C., Lenaerts, J., Van Den Bosch, F., Mielants, H., Dewulf, L. & Vastesaeger, N. 2009. Spinal radiographic changes in ankylosing spondylitis: association with clinical characteristics and functional outcome. *The Journal of rheumatology*, 36, 1249-55.
26. Ward, M. M., Weisman, M. H., Davis Jr, J. C. & Reveille, J. D. 2005. Risk factors for functional limitations in patients with long-standing ankylosing spondylitis. *Arthritis Care Res. (Hoboken)*, 53, 710-7.
27. EuroQoL Group 1990. EuroQoL--a new facility for the measurement of health-related quality of life. *Health Policy*, 16, 199-208.

28. EuroQol Research Foundation 2020. EQ-5D-5L Instrument [Online]. Verfügbar unter: <https://euroqol.org/eq-5d-instruments/eq-5d-5l-about/> [Zugriff am 22.04.2020].
29. Brazier, J., Jones, N. a. & Kind, P. 1993. Testing the validity of the Euroqol and comparing it with the SF-36 health survey questionnaire. *Qual. Life Res.*, 2, 169-80.
30. Alkan, B. M., Fidan, F., Erten, Ş., Aksekili, H., Alemdar, A., Eroğlu, E., Ardiçoğlu, Ö. & Tosun, A. 2013. Fatigue and correlation with disease-specific variables, spinal mobility measures, and health-related quality of life in ankylosing spondylitis. *Mod. Rheumatol.*, 23, 1101-7.
31. Chauffier, K., Paternotte, S., Burki, V., Durnez, A., Elhai, M., Koumakis, E., Meyer, M., Payet, J., Fabreguet, I. & Roure, F. 2013. Fatigue in spondyloarthritis: a marker of disease activity. A cross-sectional study of 266 patients. *Clin. Exp. Rheumatol.*, 31, 864-70.
32. Dagfinrud, H., Vollestad, N. K., Loge, J. H., Kvien, T. K. & Mengshoel, A. M. 2005. Fatigue in patients with ankylosing spondylitis: a comparison with the general population and associations with clinical and self-reported measures. *Arthritis Care Res. (Hoboken)*, 53, 5-11.
33. Ware, J. E., Kosinski, M., Keller, S. D., Kosinski, M., Keller, S., Ware, J., Keller, S., Ware, J., Kosinski, M. & Ware, J. 1994. SF-36 physical and mental health summary scales: a user's manual.
34. Kiltz, U., van der Heijde, D., Boonen, A., Cieza, A., Stucki, G., Khan, M. A., Maksymowych, W. P., Marzo-Ortega, H., Reveille, J., Stebbings, S., Bostan, C. & Braun, J. 2015. Development of a health index in patients with ankylosing spondylitis (ASAS HI): final result of a global initiative based on the ICF guided by ASAS. *Ann. Rheum. Dis.*, 74, 830-5.
35. Kiltz, U., van der Heijde, D., Boonen, A., Akkoc, N., Bautista-Molano, W., Burgos-Vargas, R., Wei, J. C.-C., Chiowchanwisawakit, P., Dougados, M. & Duruoz, M. T. 2018. Measurement properties of the ASAS Health Index: results of a global study in patients with axial and peripheral spondyloarthritis. *Ann. Rheum. Dis.*, 77, 1311-7.
36. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2017. 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 vom 17.08.2017.
37. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2018. 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 (neues Anwendungsgebiet: Psoriasis-Arthritis) vom 16.08.2018.
38. Braun, J. & Sieper, J. 2007. Ankylosing spondylitis. *Lancet*, 369, 1379-90.
39. Eli Lilly and Company 2018. RHBV (COAST-V) Statistical Analysis Plan - Approval Date: 16-Oct-2018.
40. Eli Lilly and Company 2019. RHBX (COAST-X) Statistical Analysis Plan - Approval Date: 28-Mar-2019.
41. Eli Lilly and Company 2019. RHBW (COAST-W) Statistical Analysis Plan - Approval Date: 28-Feb-2019.
42. clinicaltrials.gov Registereintrag 2016. A Study of Ixekizumab (LY2439821) in bDMARD-Naive Participants With Radiographic Axial Spondyloarthritis. <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02696785>.

43. EU-CTR Registereintrag 2016. 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. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003932-11.
44. ICTRP Registereintrag 2016. EUCTR2015-003932-11-DE, 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. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003932-11.
45. clinicaltrials.gov Registereintrag 2016. A Study of Ixekizumab (LY2439821) in TNF Inhibitor Experienced Participants With Radiographic Axial Spondyloarthritis. <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02696798>.
46. EU-CTR Registereintrag 2016. 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. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003937-84.
47. ICTRP Registereintrag 2015. EUCTR2015-003937-84-GB, A Study of Ixekizumab in Patients with Axial Spondyloarthritis who have Previously Taken Tumor Necrosis Factor Inhibitors for Their Condition. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003937-84.
48. ICTRP Registereintrag 2016. JPRN-JapicCTI-163261, A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Active and Placebo-Controlled 16 Week Study Followed by Long Term Evaluation of Efficacy and Safety of Ixekizumab (LY2439821) in bDMARD-Naive Patients with Radiographic Axial Spondyloarthritis. <https://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-163261>.
49. clinicaltrials.gov Registereintrag 2016. A Study of Ixekizumab (LY2439821) in Participants With Nonradiographic Axial Spondyloarthritis. <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02757352>.
50. EU-CTR Registereintrag 2016. 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. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003938-27.
51. ICTRP Registereintrag 2016. EUCTR2015-003938-27-DE, 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. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003938-27.
52. ICTRP Registereintrag 2016. 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-Fi*. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003938-27.
53. ICTRP Registereintrag 2016. 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-Pl.* https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003938-27.
54. ICTRP Registereintrag 2016. JPRN-JapicCTI-163346, 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 (IIF-MC-RHBX). <https://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-163346>.
 55. ICTRP Registereintrag 2016. NCT02757352, A Study of Ixekizumab (LY2439821) in Participants With Nonradiographic Axial Spondyloarthritis. <https://clinicaltrials.gov/show/NCT02757352>.
 56. European Medicines Agency (EMA) 2016. Assessment Report Ixekizumab EMA/CHMP/190631/2016 (psoriasis).
 57. European Medicines Agency (EMA) 2017. Assessment Report Ixekizumab EMA/59447/2018 (psoriatic arthritis).
 58. Genovese, M. C., Mysler, E., Tomita, T., Papp, K. A., Salvarani, C., Schwartzman, S., Gallo, G., Patel, H., Lisse, J. R., Kronbergs, A., Leage, S. L., Adams, D. H., Xu, W., Marzo-Ortega, H. & Lebwohl, M. G. 2020. Safety of ixekizumab in adult patients with plaque psoriasis, psoriatic arthritis and axial spondyloarthritis: data from 21 clinical trials. *Rheumatology (Oxford)*.

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	07.11.2016	
Zeitsegment	1974 to 2016 November 04	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ²¹] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Diabetes Mellitus/	552986
2	Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus/	195234
3	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	714228
4	or/1-3	847068
5	linagliptin*.mp.	1562
6	(random* or double-blind*).tw.	1193849
7	placebo*.mp.	388057
8	or/6-7	1382838
9	and/4,5,8	633

²¹ 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.

Die Literaturrecherche wurde in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und Cochrane durchgeführt, wobei für jede einzelne Datenbank eine sequentielle, individuell adaptierte Suchstrategie entwickelt und separat angewandt wurde. Es wurden weder Sprach- noch Jahreseinschränkungen vorgenommen.

In EMBASE und MEDLINE wurde mithilfe von validierten Filtern eine Einschränkung auf RCT vorgenommen. In der Cochrane-Datenbank wurde kein Studienfilter verwendet.

Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Datenbankname	MEDLINE and Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions [®]	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	25.05.2020	
Zeitsegment	Keine Einschränkung	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Ixekizumab.mp	527
2	(Ly2439821 or Ly-2439821 or Taltz).mp.	28
3	1 or 2	531
4	exp Spondylitis, Ankylosing/	14611
5	exp Spondylarthritis/	25913
6	exp spondylarthropathies/	23960
7	(((((Spondylarthritis or Spondyloarthritis) and Ankylopoietica) or Ankylosing) and (Spondylarthriti* or Spondylitis)) or Spondylarthriti* Ankylosing or Bechtere* Disease or (Marie-Struempell or Marie-Struempell)) and Disease) or Rheumatoid Spondylitis or Spondylitis Rheumatoid or Spondylitis Ankylopoietica or Ankylosing Spondyloarthriti* or Spondyloarthriti*, Ankylosing).mp.	9791
8	(Axial spondyloarthritis or axSpa).mp.	1401
9	(ankylosing or spondyl*).mp.	46382
10	(bekhtere* or bechtere*).mp.	833
11	or/4-10	54252
12	randomi*ed controlled trial.pt.	506131
13	randomi*ed.mp.	876829
14	placebo.mp	214731
15	or/12-14	935651
16	3 and 11 and 15	35

Datenbankname	Cochrane Central Register of Controlled Trials	
Suchoberfläche	Cochrane Library	
Datum der Suche	25.05.2020	
Zeitsegment	Keine Einschränkung	
Suchfilter	kein Filter	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	ixekizumab:ti,ab,kw	399
2	(Ly2439821 or Ly-2439821 or Taltz):ti,ab,kw	57
3	#1 or #2	407
4	MeSH descriptor: [Spondylarthritis] explode all trees	1263
5	MeSH descriptor: [Spondylitis, Ankylosing] explode all trees	665
6	MeSH descriptor: [Spondylarthropathies] explode all trees	1127
7	(((((Spondylarthritis or Spondyloarthritis) and Ankylopoietica) or Ankylosing) and (Spondylarthriti* or Spondylitis)) or Spondylarthriti* Ankylosing or Bechtere* Disease or (Marie-Struempell or Marie-Struempell)) and Disease) or Rheumatoid Spondylitis or Spondylitis Rheumatoid or Spondylitis Ankylopoietica or Ankylosing Spondyloarthriti* or Spondyloarthriti*, Ankylosing):ti,ab,kw	1517
8	(Axial spondyloarthritis or axSpa):ti,ab,kw	522
9	(ankylosing or spondyl*):ti,ab,kw	4186
10	(bekhtere* or bechtere*):ti,ab,kw	16
11	#4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10	4607
12	#3 and #11	61

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	https://www.embase.com	
Datum der Suche	25.05.2020	
Zeitsegment	Keine Einschränkung	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Ixekizumab/exp or Ixekizumab:ti,ab,kw	1672
2	(Ly2439821 or Ly-2439821 or Taltz):ti,ab,kw	38
3	#1 or #2	1679
4	spondylarthritis/exp	7394
5	ankylosing spondylitis/exp	30441
6	spondylarthropathies/exp	26284
7	(((((Spondylarthritis or Spondyloarthritis) and Ankylopoietica) or Ankylosing) and (Spondylarthriti* or Spondylitis)) or Spondylarthriti* Ankylosing or Bechtere* Disease or (Marie-Struempell or Marie-Struempell)) and Disease) or Rheumatoid Spondylitis or Spondylitis Rheumatoid or Spondylitis Ankylopoietica or Ankylosing Spondyloarthriti* or Spondyloarthriti*, Ankylosing):ti,ab,kw	3720
8	(Axial spondyloarthritis or axSpa):ti,ab,kw	4298
9	(ankylosing or spondyl*):ti,ab,kw	59399
10	(bekhtere* or bechtere*):ti,ab,kw	1015
11	#4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10	83181
12	random*:ab,ti or placebo*:de,ab,ti or ((double NEXT/1 blind*):ab,ti)	1788594
13	#3 and #11 and #12	288

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/ Studienergebnisdatenbanken

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken 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 jede/s durchsuchte Studienregister/ Studienergebnisdatenbank ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters/ Studienergebnisdatenbank (z. B. [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)), die Internetadresse, unter der das/die Studienregister/ Studienergebnisdatenbank 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/ Studienergebnisdatenbank	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	07.11.2016
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	linagliptin OR BI 1356
Treffer	169

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

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	clinicaltrials.gov
Internetadresse	https://clinicaltrials.gov/ct2/search/advanced
Datum der Suche	25.05.2020
Eingabeoberfläche	Advanced Search
Suchstrategie	Ixekizumab OR Ly2439821 OR Ly-2439821 OR Taltz
Treffer	43

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	EU-CTR
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	25.05.2020
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	Ixekizumab OR Ly2439821 OR Ly-2439821 OR Taltz
Treffer	21

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	ICTRP
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	25.05.2020
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	Ixekizumab OR Ly2439821 OR Ly-2439821 OR Taltz
Treffer	165 Einträge für 76 Studien

Eine Dokumentation der Suchstrategien für die Portale Clinical Data der European Medicines Agency und Arzneimittel-Informationssystem wie auch für die Internetseite des G-BA wurde nicht vorgenommen.

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 Publikationen im Volltext 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/ Studienergebnisdatenbanken)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n)/ Studienergebnisdatenbanksuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Registereinträgen 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

Nummer	Studie	Einschluss-/Ausschlussgrund
Clinicaltrials.gov		
1.	<u>AbbVie 2019. A Study of the Safety and Efficacy of Risankizumab in Adult Participants With Plaque Psoriasis Who Have Had a Suboptimal Response to Secukinumab or Ixekizumab.</u> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04102007 .	A2
2.	Eli Lilly & Company 2017. Ixekizumab in the Treatment of Bullous Pemphigoid. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03099538 .	A1
3.	University Ghent & Leuven, K. 2019. Therapeutic Drug Monitoring of Ixekizumab in Psoriasis Patients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04083612 .	A1
4.	Oregon Health, University, S., Eli Lilly & Company 2018. Ixekizumab in the Treatment of Pityriasis Rubra Pilaris (PRP). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03485976 .	A1
5.	Eli Lilly & Company 2009. A Study in Patients With Rheumatoid Arthritis. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00966875 .	A1
6.	Eli Lilly & Company 2010. A Study of LY2439821 in Rheumatoid Arthritis. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01236118 .	A1
7.	Eli Lilly & Company 2010. A Study in Participants With Moderate to Severe Psoriasis. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01107457 .	A1
8.	Eli Lilly & Company 2010. A Study in Rheumatoid Arthritis. Nct01253265. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01253265	A1
9.	Eli Lilly & Company 2011. A Phase 3 Study in Participants With Moderate to Severe Psoriasis. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01474512 .	A1
10.	Eli Lilly & Company 2012. A Study of Ixekizumab in Participants With Active Psoriatic Arthritis. Nct01695239. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01695239 .	A1
11.	Eli Lilly & Company 2012. A Study in Japanese Participants With Moderate-to-Severe Psoriasis. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01624233 .	A1
12.	Eli Lilly & Company 2012. A Phase 3 Study in Participants With	A1

Nummer	Studie	Einschluss- /Ausschlussgrund
	Moderate to Severe Psoriasis (UNCOVER-2). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01597245 .	
13.	Eli Lilly & Company 2012. A Study in Participants With Moderate to Severe Psoriasis (UNCOVER-3). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01646177 .	A1
14.	Eli Lilly & Company 2013. Evaluation of Ixekizumab Using Auto-Injector or Prefilled Syringe in Participants With Moderate to Severe Plaque Psoriasis. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01777191 .	A1
15.	Eli Lilly & Company 2014. A Study of Ixekizumab (LY2439821) in Participants With Active Psoriatic Arthritis. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02349295 .	A1
16.	Eli Lilly & Company 2014. Study of Ixekizumab in Participants With Active Ankylosing Spondylitis (AS). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01870284 .	A7
17.	Eli Lilly & Company 2015. A Long-Term Efficacy and Safety Study of Ixekizumab (LY2439821) in Participants With Active Psoriatic Arthritis. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02584855 .	A1
18.	Eli Lilly & Company 2015. A Study of the Immune Response to Vaccines and Ixekizumab (LY2439821) in Healthy Participants. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02543918 .	A1
19.	Eli Lilly & Company 2015. A Study of the Early Activity of Ixekizumab (LY2439821) in Moderate-to-Severe Psoriasis. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02387801 .	A1
20.	Eli Lilly & Company 2015. A Study of Ixekizumab (LY2439821) in Participants With Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02561806 .	A1
21.	Eli Lilly & Company 2015. A Study Comparing Different Dosing Regimens of Ixekizumab (LY2439821) in Participants With Moderate to Severe Plaque Psoriasis. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02513550 .	A1
22.	Eli Lilly & Company 2016. A Study of Ixekizumab (LY2439821) in Participants With Nonradiographic Axial Spondyloarthritis. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02757352 .	A3, A6
23.	Eli Lilly & Company 2016. A Study of Ixekizumab (LY2439821) in bDMARD-Naive Participants With Radiographic Axial Spondyloarthritis. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02696785 .	A6
24.	Eli Lilly & Company 2016. A Study of Ixekizumab (LY2439821) in TNF Inhibitor Experienced Participants With Radiographic Axial Spondyloarthritis. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02696798 .	A3, A6
25.	Eli Lilly & Company 2016. A Study of Ixekizumab (LY2439821) in Participants With Moderate-to-Severe Genital Psoriasis. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02718898 .	A1
26.	Eli Lilly & Company 2016. A Study of Ixekizumab (LY2439821) in Participants With Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis Naive to Systemic Treatment. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02634801 .	A1
27.	Eli Lilly & Company 2016. A Study of Ixekizumab in Participants With Plaque Psoriasis. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02993471 .	A1

Nummer	Studie	Einschluss- /Ausschlussgrund
28.	Eli Lilly & Company 2017. A Long Term Extension Study of Ixekizumab (LY2439821) in Participants With Axial Spondyloarthritis. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03129100 .	A3
29.	Eli Lilly & Company 2017. Study of Ixekizumab (LY2439821) in Children 6 to Less Than 18 Years With Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03073200 .	A1
30.	Eli Lilly & Company 2017. A Study of Ixekizumab (LY2439821) Versus Adalimumab in Participants With Psoriatic Arthritis. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03151551 .	A1
31.	Eli Lilly & Company 2017. A Study of Ixekizumab in Chinese Participants With Psoriasis Vulgaris. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03073213 .	A1
32.	Eli Lilly & Company 2018. A Study of Ixekizumab (LY2439821) Compared to Guselkumab in Participants With Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03573323 .	A1
33.	Eli Lilly & Company 2018. A Study of Ixekizumab (LY2439821) in Chinese Participants With Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03364309 .	A1
34.	Eli Lilly & Company 2019. A Study of Ixekizumab (LY2439821) in Participants in Japan With Generalized Pustular Psoriasis and Erythrodermic Psoriasis. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03942042 .	A1
35.	Eli Lilly & Company 2019. A Study of Ixekizumab in Healthy Participants. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03848416 .	A1
36.	Eli Lilly & Company 2019. Study of Ixekizumab in Healthy Participants. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03848403 .	A1
37.	Ohio State University, Eli Lilly & Company 2017. An Open-Label, Proof-of-Concept Study of Ixekizumab in the Treatment of Pyoderma Gangrenosum. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03137160 .	A1
38.	Psoriasis Treatment Center of Central New Jersey 2020. Taltz in Combination With Enstilar for Psoriasis. Nct04372277. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04372277 .	A1
39.	Eli Lilly & Company 2020. A Study of Two Formulations of Ixekizumab in Healthy Participants. Nct04259346. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04259346 .	A1
40.	Eli Lilly & Company 2020. A Study of Ixekizumab (LY2439821) in Chinese Participants With Radiographic Axial Spondyloarthritis. Nct04285229. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04285229 .	A3, A6, A7
41.	Wake Forest University Health Sciences 2017. Assessing Patient Confidence in Biologic Medications. Nct03168347. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03168347 .	A1
42.	Radboud University, R., Research, Z. T. N. O. f. H., Development, Centre, B. H. C. K. & University Hospital, G. 2020. Dose Reduction of IL17 and IL23 Inhibitors in Psoriasis. Nct04340076. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04340076 .	A1
43.	Weidinger, S. & Schleswig-Holstein, U. o. 2016. Anti-cytokine Signatures in Inflammatory Skin Disease. Nct03358693.	A1

Nummer	Studie	Einschluss- /Ausschlussgrund
	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03358693 .	
EU-CTR		
1.	Eli Lilly & Company 2009. 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. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-009696-34 .	A1
2.	Eli Lilly & Company 2010. A Dose-Ranging And Efficacy Study of LY2439821 (an Anti-IL-17 Antibody) in Patients With Moderate-To-Severe Psoriasis. 2010-018948-14. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-018948-14 .	A1
3.	Eli Lilly & Company 2012. 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. 2011-004368-31. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004368-31 .	A1
4.	Eli Lilly & Company 2012. 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 Extension. 2011-002970-22. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002970-22 .	A1
5.	Eli Lilly & Company 2012. 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. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004350-26 .	A1
6.	Eli Lilly & Company 2013. 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. 2011-002326-49. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002326-49 .	A1
7.	Eli Lilly & Company 2013. 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. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002325-22 .	A7
8.	Eli Lilly & Company 2015. 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 Diseases. 2011-002328-42. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002328-42 .	A1
9.	Eli Lilly & Company 2015. A Phase 3, Multicenter Study with a 36-Week Open-Label Period Followed by a Randomized Double-Blind Withdrawal	A1

Nummer	Studie	Einschluss- /Ausschlussgrund
	Period from Week 36 to Week 104 to Evaluate the Long Term Efficacy and Safety of Ixeki. 2015-002433-22. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002433-22 .	
10.	Eli Lilly & Company 2015. 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. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000892-28 .	A1
11.	Eli Lilly & Company 2015. 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. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000190-12 .	A1
12.	Eli Lilly & Company 2016. 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. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002628-14 .	A1
13.	Eli Lilly & Company 2016. Multicenter, Double-Blind, Randomized, Active- and Placebo Controlled Study to Evaluate Safety, Tolerability, and Efficacy of Ixekizumab in Patients from 6 to Less than 18 Years of Age with Moderat. 2016-003331-38. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003331-38 .	A1
14.	Eli Lilly & Company 2016. 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. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003938-27 .	A3
15.	Eli Lilly & Company 2016. 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. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003937-84 .	A3
16.	Eli Lilly & Company 2016. 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. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003932-11 .	A6
17.	Eli Lilly & Company 2017. A 52-Week Multicenter, Randomized, Open-Label, Parallel-Group Study Evaluating the Efficacy and Safety of Ixekizumab versus Adalimumab in Patients with Psoriatic Arthritis Who Are Biologic Disease. 2016-004585-25. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004585-25 .	A1
18.	Eli Lilly & Company, L. 2015. A 24-Week Multicenter, Randomized,	A1

Nummer	Studie	Einschluss-/Ausschlussgrund
	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. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002649-69 .	
19.	Herlev & Gentofte, H. 2018. Efficacy of brodalumab in patients with psoriasis with failure of other anti-IL-17 treatments. 2018-000097-30. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000097-30 .	A1
20.	Lilly, S. A. 2017. Protocol IIF-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. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002634-69 .	A3
21.	AbbVie 2019. A Phase 3b, multicenter, interventional, open-label study of adult subjects with moderate to severe plaque psoriasis who have a suboptimal response to secukinumab or ixekizumab and are switched to. 2019-000904-14. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-000904-14	A1
ICTRP		
1.	Anonymous 2016. A Study of Ixekizumab (LY2439821) in Participants With Moderate-to-Severe Genital Psoriasis (IXORA-Q). <i>Euctr2015-002628-14-Nl</i> . https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002628-14 .	A1
2.	AbbVie2019. A Study of the Safety and Efficacy of Risankizumab in Adult Participants With Plaque Psoriasis Who Have Had a Suboptimal Response to Secukinumab or Ixekizumab. <i>Nct04102007</i> . https://clinicaltrials.gov/show/NCT04102007 .	A2
3.	Mayo Clinic 2017. Ixekizumab in the Treatment of Bullous Pemphigoid. <i>Nct03099538</i> . https://clinicaltrials.gov/show/NCT03099538 .	A1
4.	Eli Lilly & Company 2009. A Study in Patients with Rheumatoid Arthritis. <i>Euctr2009-009696-34-De</i> . https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-009696-34 .	A1
5.	Eli Lilly & Company 2010. A Phase 2 Study in Patients With Moderate-to-Severe Psoriasis. <i>Euctr2010-018948-14-Dk</i> . https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-018948-14 .	A1
6.	Eli Lilly & Company 2010. A Study of LY2439821 in Rheumatoid Arthritis. <i>Nct01236118</i> . https://clinicaltrials.gov/show/NCT01236118 .	A1
7.	Eli Lilly & Company 2010. A Study in Rheumatoid Arthritis. <i>Nct01253265</i> . https://clinicaltrials.gov/show/NCT01253265 .	A1
8.	Eli Lilly & Company 2010. A Study in Participants With Moderate to Severe Psoriasis. <i>Nct01107457</i> . https://clinicaltrials.gov/show/NCT01107457 .	A1
9.	Eli Lilly & Company 2011. A Phase 3 Study in Participants With Moderate to Severe Psoriasis. <i>Nct01474512</i> . https://clinicaltrials.gov/show/NCT01474512 .	A1

Nummer	Studie	Einschluss- /Ausschlussgrund
10.	Eli Lilly & Company 2011. A Phase 3 Study in Moderate to Severe Psoriasis Patients. <i>Eucctr2011-002970-22-De</i> . https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002970-22 .	A1
11.	Eli Lilly & Company 2012. A Study in Japanese Participants With Moderate-to-Severe Psoriasis. <i>Nct01624233</i> . https://clinicaltrials.gov/show/NCT01624233 .	A1
12.	Eli Lilly & Company 2012. A Study in Participants With Moderate to Severe Psoriasis (UNCOVER-3). <i>Nct01646177</i> . https://clinicaltrials.gov/show/NCT01646177 .	A1
13.	Eli Lilly & Company 2012. A Study of Ixekizumab in Participants With Active Psoriatic Arthritis. <i>Nct01695239</i> . https://clinicaltrials.gov/show/NCT01695239 .	A1
14.	Eli Lilly & Company 2012. A Phase 3 Study in Participants With Moderate to Severe Psoriasis (UNCOVER-2). <i>Nct01597245</i> . https://clinicaltrials.gov/show/NCT01597245 .	A1
15.	Eli Lilly & Company 2012. A Phase 3 Study in Moderate to Severe Psoriasis Patients. <i>Eucctr2011-004350-26-Cz</i> . https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004350-26 .	A1
16.	Eli Lilly & Company 2012. A Study of Ixekizumab in Participants With Active Psoriatic Arthritis. <i>Eucctr2011-002326-49-Gb</i> . https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002326-49 .	A1
17.	Eli Lilly & Company 2012. A Phase 3 Study in Moderate to Severe Psoriasis Patients. <i>Eucctr2011-004368-31-Hu</i> . https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004368-31 .	A1
18.	Eli Lilly & Company 2012. A Phase 3 Study in Moderate to Severe Psoriasis Patients. <i>Eucctr2011-004350-26-De</i> . https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004350-26 .	A1
19.	Eli Lilly & Company 2013. Study of Ixekizumab in Participants With Active Ankylosing Spondylitis (AS). <i>Nct01870284</i> . http://clinicaltrials.gov/show/NCT01870284 .	A7
20.	Eli Lilly & Company 2013. Evaluation of Ixekizumab Using Auto-Injector or Prefilled Syringe in Participants With Moderate to Severe Plaque Psoriasis. <i>Nct01777191</i> . https://clinicaltrials.gov/show/NCT01777191 .	A1
21.	Eli Lilly & Company 2013. Study of Ixekizumab in Participants With Active Ankylosing Spondylitis (AS). <i>Eucctr2011-002325-22-Gb</i> . https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002325-22 .	A7
22.	Eli Lilly & Company 2014. A Study of Ixekizumab (LY2439821) in Participants With Active Psoriatic Arthritis. <i>Nct02349295</i> . https://clinicaltrials.gov/show/NCT02349295 .	A1
23.	Eli Lilly & Company 2015. 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. <i>Eucctr2015-</i>	A1

Nummer	Studie	Einschluss-/Ausschlussgrund
	000190-12-De. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000190-12 .	
24.	Eli Lilly & Company 2015. A Study of the Immune Response to Vaccines and Ixekizumab (LY2439821) in Healthy Participants. <i>Nct02543918</i> . https://clinicaltrials.gov/show/NCT02543918 .	A1
25.	Eli Lilly & Company 2015. A Phase 3b Trial of ixekizumab compared to ustekinumab (Stelara) in Moderate to Severe Psoriasis. <i>Eucctr2015-000892-28-De</i> . https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000892-28 .	A1
26.	Eli Lilly & Company 2015. A Study Comparing Different Dosing Regimens of Ixekizumab (LY2439821) in Participants With Moderate to Severe Plaque Psoriasis. <i>Nct02513550</i> . https://clinicaltrials.gov/show/NCT02513550 .	A1
27.	Eli Lilly & Company 2015. A Study of Ixekizumab in Participants With Active Psoriatic Arthritis. <i>Eucctr2015-002433-22-Sk</i> . https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002433-22 .	A1
28.	Eli Lilly & Company 2015. A Study of Ixekizumab (LY2439821) in Participants With Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis. <i>Nct02561806</i> . https://clinicaltrials.gov/show/NCT02561806 .	A1
29.	Eli Lilly & Company 2015. A Study of the Early Activity of Ixekizumab (LY2439821) in Moderate-to-Severe Psoriasis. <i>Nct02387801</i> . https://clinicaltrials.gov/show/NCT02387801 .	A1
30.	Eli Lilly & Company 2015. A Study of Ixekizumab in Participants With Active Psoriatic Arthritis. <i>Eucctr2015-002433-22-Cz</i> . https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002433-22 .	A1
31.	Eli Lilly & Company 2015. A Study of Ixekizumab in Patients with Axial Spondyloarthritis who have Previously Taken Tumor Necrosis Factor Inhibitors for Their Condition. <i>Eucctr2015-003937-84-Gb</i> . https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003937-84 .	A3, A6
32.	Eli Lilly & Company 2016. A Study of Ixekizumab in Participants With Plaque Psoriasis. <i>Nct02993471</i> . https://clinicaltrials.gov/show/NCT02993471 .	A1
33.	Eli Lilly & Company 2016. Phase 3, multicenter, long-term extension study of 104 weeks in patients with axial spondyloarthritis. <i>Eucctr2016-002634-69-Fi</i> . https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002634-69 .	A3
34.	Eli Lilly & Company 2016. 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. <i>Eucctr2015-003938-27-Fi</i> . https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003938-27 .	A3, A6
35.	Eli Lilly & Company 2016. A 52 Week Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Ixekizumab (LY2439821) in bDMARD Naive Patients with	A3, A6

Nummer	Studie	Einschluss-/Ausschlussgrund
	Nonradiographic Axial Spondyloarthritis. <i>Euctr2015-003938-27-De</i> . https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003938-27 .	
36.	Eli Lilly & Company 2016. 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. <i>Euctr2015-003932-11-De</i> . https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003932-11 .	A6
37.	Eli Lilly & Company 2016. 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. <i>Euctr2015-003938-27-Pl</i> . https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003938-27 .	A3, A6
38.	Eli Lilly & Company 2016. A Study of Ixekizumab (LY2439821) in Participants With Nonradiographic Axial Spondyloarthritis. <i>Nct02757352</i> . https://clinicaltrials.gov/show/NCT02757352 .	A3, A6
39.	Eli Lilly & Company 2017. A Study of Ixekizumab in Chinese Participants With Psoriasis Vulgaris. <i>Nct03073213</i> . https://clinicaltrials.gov/show/NCT03073213 .	A1
40.	Eli Lilly & Company 2017. A Long Term Extension Study of Ixekizumab (LY2439821) in Participants With Axial Spondyloarthritis. <i>Nct03129100</i> . https://clinicaltrials.gov/show/NCT03129100 .	A3
41.	Eli Lilly & Company 2017. A Study of Ixekizumab (LY2439821) in Chinese Participants With Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis. <i>Nct03364309</i> . https://clinicaltrials.gov/show/NCT03364309 .	A1
42.	Eli Lilly & Company 2017. A Study of Ixekizumab (LY2439821) Versus Adalimumab in Participants With Psoriatic Arthritis. <i>Nct03151551</i> . https://clinicaltrials.gov/show/NCT03151551 .	A1
43.	Eli Lilly & Company 2017. A study of ixekizumab (LY2439821) in participants from 6 to less than 18 years of age with moderate to severe plaque psoriasis. <i>Euctr2016-003331-38-De</i> . https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003331-38 .	A1
44.	Eli Lilly & Company 2017. A Study of Ixekizumab Versus Adalimumab in Participants With Psoriatic Arthritis. <i>Euctr2016-004585-25-Hu</i> . https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004585-25 .	A1
45.	Eli Lilly & Company 2017. A Study of Ixekizumab Versus Adalimumab in Participants With Psoriatic Arthritis. <i>Euctr2016-004585-25-Fi</i> . https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004585-25 .	A1
46.	Eli Lilly & Company 2017. Study of Ixekizumab (LY2439821) in Children 6 to Less Than 18 Years With Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis. <i>Nct03073200</i> . https://clinicaltrials.gov/show/NCT03073200 .	A1
47.	Eli Lilly & Company 2018. A Study of Ixekizumab (LY2439821) Compared to Guselkumab in Participants With Moderate-to-Severe Plaque	A1

Nummer	Studie	Einschluss-/Ausschlussgrund
	Psoriasis. <i>Nct03573323</i> . https://clinicaltrials.gov/show/NCT03573323 .	
48.	Eli Lilly & Company 2019. Study of Ixekizumab in Healthy Participants. <i>Nct03848403</i> . https://clinicaltrials.gov/show/NCT03848403 .	A1
49.	Eli Lilly & Company 2019. A Study of Ixekizumab in Healthy Participants. <i>Nct03848416</i> . https://clinicaltrials.gov/show/NCT03848416 .	A1
50.	Eli Lilly & Company 2019. A Study of Ixekizumab (LY2439821) in Participants in Japan With Generalized Pustular Psoriasis and Erythrodermic Psoriasis. <i>Nct03942042</i> . https://clinicaltrials.gov/show/NCT03942042 .	A1
51.	Eli Lilly & Company 2020. A Study of Two Formulations of Ixekizumab in Healthy Participants. <i>Nct04259346</i> . https://clinicaltrials.gov/show/NCT04259346 .	A1
52.	Eli Lilly & Company 2020. A Study of Ixekizumab (LY2439821) in Chinese Participants With Radiographic Axial Spondyloarthritis. <i>Nct04285229</i> . https://clinicaltrials.gov/show/NCT04285229 .	A3, A6, A7
53.	Eli Lilly & Company 2009. 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. <i>Per-094-09</i> . https://www.ins.gob.pe/ensayosclinicos/rpec/recuperarECPBNuevoEN.asp?numec=094-09 .	A1
54.	Ghent, U. 2019. Therapeutic Drug Monitoring of Ixekizumab in Psoriasis Patients. <i>Nct04083612</i> . https://clinicaltrials.gov/show/NCT04083612 .	A1
55.	The University of Queensland Diamantina Institute 2020. Trial of new medication Ixekizumab to assess healing of venous leg ulcers. <i>Actrn12620000235909</i> . https://anzctr.org.au/ACTRN12620000235909.aspx .	A1
56.	Psoriasis Treatment Center of Central New Jersey 2020. Taltz in Combination With Enstilar for Psoriasis. <i>Nct04372277</i> . https://clinicaltrials.gov/show/NCT04372277 .	A1
57.	Eli Lilly Japan K.K. 2010. Multiple-Dose, Dose Escalation Study to Evaluate Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of LY2439821 in Japanese Patients with Rheumatoid Arthritis on Concomitant Methotrexate Treatment. <i>JPRN-JapicCTI-101142</i> . https://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-101142 .	A1
58.	Eli Lilly Japan K.K. 2010. 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. <i>JPRN-JapicCTI-101317</i> . https://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-101317 .	A1
59.	Eli Lilly Japan K.K. 2012. A Multicenter, Open-Label, Long-Term Study to Evaluate the Efficacy and Safety of LY2439821 in Japanese Patients with Moderate-to-Severe Psoriasis. <i>JPRN-JapicCTI-121891</i> . https://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-121891 .	A1
60.	Eli Lilly Japan K.K. 2012. IIF-MC-RHAZ. <i>JPRN-JapicCTI-121952</i> .	A1

Nummer	Studie	Einschluss-/Ausschlussgrund
	https://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-121952 .	
61.	Eli Lilly Japan K.K. 2016. 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. <i>JPRN-JapicCTI-163261</i> . https://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-163261 .	A3, A6
62.	Eli Lilly Japan K.K. 2016. 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 (IIF-MC-RHBX). <i>JPRN-JapicCTI-163346</i> . https://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-163346 .	A3, A6
63.	Eli Lilly K.K. 2017. A 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 Effect of Ixekizumab (LY2439821) in Patients with Axial Spondyloarthritis (IIF-MC-RHBY). <i>JPRN-JapicCTI-173685</i> . https://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-173685 .	A3
64.	Quintiles Transnational Japan K.K. 2013. 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. <i>JPRN-JapicCTI-132133</i> . https://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-132133 .	A1
65.	AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG 2019. Treatment Adjustment in commonly used Biologics for the treatment of moderate to severe chronic plaque psoriasis: a German real world retrospective study (TABU). <i>Drks00017588</i> . http://www.drks.de/DRKS00017588 .	A1
66.	Eli Lilly & Company Limited 2010. A Study in Patients With Rheumatoid Arthritis. <i>Ctri/2009/091/000777</i> . http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=951 .	A1
67.	Eli Lilly & Company Limited 2015. 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. <i>Euctr2015-002649-69-De</i> . https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002649-69 .	A1
68.	Eli Lilly & Company India Pvt Ltd 2017. Comparison of Ixekizumab with Adalimumab in Patients with Psoriatic Arthritis. <i>Ctri/2017/09/009850</i> . http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=20258 .	A1
69.	Guangdong Hospital of traditional Chinese Medicine 2020. Chinese Medicine in combination with western medicine for the prevention of relapse in patients with severe psoriasis. <i>ChiCTR2000032847</i> .	A1

Nummer	Studie	Einschluss-/Ausschlussgrund
	http://www.chictr.org.cn/showproj.aspx?proj=53582 .	
70.	Radboudumc 2020. Dose reduction of the new generation biologicals (IL17 and IL23 inhibitors) in psoriasis: A pragmatic, multicentre, randomized, controlled, non-inferiority study - BeNeBio study. <i>Nl8470</i> . https://trialregister.nl/trial/8470 .	A1
71.	Lilly S.A. 2016. Phase 3, multicenter, long-term extension study of 104 weeks in patients with axial spondyloarthritis. <i>Euctr2016-002634-69-Es</i> . https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002634-69 .	A3
72.	Oregon Health and Science University 2018. Ixekizumab in the Treatment of Pityriasis Rubra Pilaris (PRP). <i>Nct03485976</i> . https://clinicaltrials.gov/show/NCT03485976 .	A1
73.	Ohio State University 2017. An Open-Label, Proof-of-Concept Study of Ixekizumab in the Treatment of Pyoderma Gangrenosum. <i>Nct03137160</i> . https://clinicaltrials.gov/show/NCT03137160 .	A1
74.	Radboud University 2020. Dose Reduction of IL17 and IL23 Inhibitors in Psoriasis. <i>Nct04340076</i> . https://clinicaltrials.gov/show/NCT04340076 .	A1
75.	Xiangya Hospital of Central South University 2020. A randomized, blinded, controlled, multicenter clinical trial to evaluate the efficacy and safety of Ixekizumab combined with conventional antiviral drugs in patients with novel coronavirus pneumonia (COVID-19). <i>ChiCTR2000030703</i> . http://www.chictr.org.cn/showproj.aspx?proj=50251 .	A1
76.	Weidinger, S. 2017. Anti-cytokine Signatures in Inflammatory Skin Disease. <i>Nct03358693</i> . https://clinicaltrials.gov/show/NCT03358693 .	A1

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 4.3.1.1.5 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-74 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 4-74 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Da keine für die Nutzenbewertung relevante Studie identifiziert wurde, wird von einer Beschreibung der Methodik in der nachfolgenden Tabelle abgesehen.

Tabelle 4-74 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie <Studienbezeichnung>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	
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	
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen	

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	vorzeitigen Studienabbruch	
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	
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	
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?	
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?	
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	
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	
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der	

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Nachbeobachtung	
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	
a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

Da keine für die Nutzenbewertung relevante Studie identifiziert wurde, wird von der Darstellung des Patientenflusses in einem Flow-Chart abgesehen..

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 4-75 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie COAST-V

Studie: COAST-V

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Studienbericht 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-Naïve Patients with Radiographic Axial Spondyloarthritis	[1]
Protocol I1F-MC-RHBV(b)	[12]
Von der Heijde et al. 2018	[9]
Mease et al. 2019	[8]
Dougados et al. 2020	[10; 11]
Studienregistereinträge: Clinicaltrials.gov NCT02696785 EU-CTR 2015-003932-11 ICTRP 2015-003932-11-DE	[42-44]

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:

Es handelt sich um eine randomisierte doppelblinde Studie. Die Patienten wurden basierend auf einer Computer-generierten Zufallsfolge und unter Verwendung eines IWRS auf die Behandlungsgruppen randomisiert.

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient:**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine randomisierte doppelblinde Studie. Die Patienten waren verblindet. Die Verblindung wurde bis zum Ende der Studie für alle Personengruppen aufrechterhalten (Entblindung zum Studienende: 31. Januar 2018).

Um die Verblindung sicherzustellen, erhielten die Patienten aller Behandlungsgruppen drei Spritzen in Woche 0 und jeweils zwei Spritzen alle zwei Wochen im restlichen Behandlungszeitraum.

Außerplanmäßige Entblindungen waren gemäß Protokoll nur bei Auftreten von SUEs möglich.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine randomisierte doppelblinde Studie. Diejenigen, die die Behandlung durchführten, waren verblindet. Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Verblindung wurde bis zum Ende der Studie für alle Personengruppen aufrechterhalten (Entblindung zum Studienende: 31. Januar 2018).

Um die Verblindung sicherzustellen, erhielten die Patienten aller Behandlungsgruppen drei Spritzen in Woche 0 und jeweils zwei Spritzen alle zwei Wochen im restlichen Behandlungszeitraum.

Außerplanmäßige Entblindungen waren gemäß Protokoll nur bei Auftreten von SUEs möglich.

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:

Das Studiendesign war multizentrisch, randomisiert und doppelblind. Das Verfahren zur Patientenauswahl stellte adäquat sicher, dass die Patienten an der Erkrankung leiden. Die Patienten wurden basierend auf einer Computer-generierten Zufallsfolge und unter Verwendung eines IWRS auf die Behandlungsgruppen randomisiert. Die Zuordnung wurde darauffolgend durch Personal vor Ort mithilfe der Zuordnungsnummer auf der Produktverpackung (der Spritze) überprüft. Die Verfahren zur Behandlungszuweisung (Randomisierung, Stratifizierung) minimierten die Verzerrung. Es waren sowohl Patienten als auch behandelnde Personen und Endpunkterheber gegenüber der Behandlung verblindet. Die Berichterstattung war ergebnisunabhängig. Das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren wurden nicht identifiziert. In der Gesamtschau wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

Tabelle 4-76 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie COAST-W

Studie: COAST-W

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Studienbericht 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	[2]
Protocol I1F-MC-RHBW(c)	[13]
Deodhar et al. 2019	[7]
Mease et al. 2019	[8]
Dougados et al. 2020	[10; 11]
Studienregistereinträge: Clinicaltrials.gov: NCT02696798 EU-CTR 2015-003937-84 ICTRP 2015-003937-84-GB JPRN-JapicCTI-163261 NCT02696798	[45-48]

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:

Es handelt sich um eine randomisierte doppelblinde Studie. Die Patienten wurden basierend auf einer Computer-generierten Zufallsfolge und unter Verwendung eines IWRS auf die Behandlungsgruppen randomisiert.

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“) ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient:** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine randomisierte doppelblinde Studie. Die Patienten waren verblindet. Die Verblindung wurde bis zum Ende der Studie für alle Personengruppen aufrechterhalten (Entblindung zum Studienende: 19. Juni 2018).

Um die Verblindung sicherzustellen, erhielten die Patienten aller Behandlungsgruppen zwei Spritzen in Woche 0 und jeweils eine Spritze alle zwei Wochen im restlichen Behandlungszeitraum.

Außerplanmäßige Entblindungen waren gemäß Protokoll nur bei Auftreten von SUEs möglich.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen: ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine randomisierte doppelblinde Studie. Diejenigen, die die Behandlung durchführten, waren verblindet. Die Endpunkterheber waren verblindet.

Die Verblindung wurde bis zum Ende der Studie für alle Personengruppen aufrechterhalten (Entblindung zum Studienende: 19. Juni 2018).

Um die Verblindung sicherzustellen, erhielten die Patienten aller Behandlungsgruppen zwei Spritzen in Woche 0 und jeweils eine Spritze alle zwei Wochen im restlichen Behandlungszeitraum.

Außerplanmäßige Entblindungen waren gemäß Protokoll nur bei Auftreten von SUEs möglich.

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:

Das Studiendesign war multizentrisch, randomisiert und doppelblind. Das Verfahren zur Patientenauswahl stellte adäquat sicher, dass die Patienten an der Erkrankung leiden. Die Patienten wurden basierend auf einer Computer-generierten Zufallsfolge und unter Verwendung eines IWRS auf die Behandlungsgruppen randomisiert. Die Zuordnung wurde darauffolgend durch Personal vor Ort mithilfe der Zuordnungsnummer auf der Produktverpackung (der Spritze) überprüft. Die Verfahren zur Behandlungszuweisung (Randomisierung, Stratifizierung) minimierten die Verzerrung. Es waren sowohl Patienten als auch behandelnde Personen und Endpunkterheber gegenüber der Behandlung verblindet. Die Berichterstattung war ergebnisunabhängig. Das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren wurden nicht identifiziert. In der Gesamtschau wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

Tabelle 4-77 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie COAST-X

Studie: COAST-X

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Studienbericht A 52-Week Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Ixekizumab (LY2439821) in bDMARD-Naive Patients with Non-Radiographic Axial Spondyloarthritis	[3]
Protocol IIF-MC-RHBX(b)	[15]
Deodhar et al. 2020	[14]
Studienregistereinträge: Clinicaltrials.gov NCT02757352 EU-CTR 2015-003938-27 ICTRP 2015-003938-27 JPRN-JapicCTI-163346 NCT02757352	[49-55]

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:

Es handelt sich um eine randomisierte doppelblinde Studie. Die Patienten wurden basierend auf einer Computer-generierten Zufallsfolge und unter Verwendung eines IWRS auf die Behandlungsgruppen randomisiert.

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“) ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient:** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine randomisierte doppelblinde Studie. Die Patienten waren verblindet. Die Verblindung wurde bis zum Ende der Studie für alle Personengruppen aufrechterhalten (Entblindung zum Studienende: 01. April 2019).

Außerplanmäßige Entblindungen waren gemäß Protokoll nur bei Auftreten von UEs möglich.

Es wurden Randomisierungs-codes generiert und Notfallpläne erstellt. Die Entblindung aufgrund von UEs durfte mittels IWRS durchgeführt werden, welches die Notfallcodes, die von einem Computer-Medikamentenkennzeichnungssystem erzeugt wurden, hätte ergänzen oder ersetzen können.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen: ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine randomisierte doppelblinde Studie. Diejenigen, die die Behandlung durchführten, waren verblindet. Die Endpunkterheber waren verblindet.

Die Verblindung wurde bis zum Ende der Studie für alle Personengruppen aufrechterhalten (Entblindung zum Studienende: 01. April 2019).

Außerplanmäßige Entblindungen waren gemäß Protokoll nur bei Auftreten von UEs möglich.

Es wurden Randomisierungscodes generiert und Notfallpläne erstellt. Die Entblindung aufgrund von UEs durfte mittels IWRS durchgeführt werden, welches die Notfallcodes, die von einem Computer-Medikamentenkennzeichnungssystem erzeugt wurden, hätte ergänzen oder ersetzen können.

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:

Das Studiendesign war multizentrisch, randomisiert und doppelblind. Das Verfahren zur Patientenauswahl stellte adäquat sicher, dass die Patienten an der Erkrankung leiden. Die Patienten wurden basierend auf einer Computer-generierten Zufallsfolge und unter Verwendung eines IWRS auf die Behandlungsgruppen randomisiert. Die Zuordnung wurde darauffolgend durch Personal vor Ort mithilfe der Zuordnungsnummer auf der Produktverpackung (der Spritze) überprüft. Die Verfahren zur Behandlungszuweisung (Randomisierung, Stratifizierung) minimierten die Verzerrung. Es waren sowohl Patienten als auch behandelnde Personen und Endpunkterheber gegenüber der Behandlung verblindet. Die Berichterstattung war ergebnisunabhängig. Das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren wurden nicht identifiziert. In der Gesamtschau wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: Todesfälle****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

In allen drei Studien waren die Endpunkterheber verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist für alle COAST-Studien als niedrig einzuschätzen. Die Verblindung der Endpunkterheber war gewährleistet. Der Auswertung liegt die Sicherheitspopulation zugrunde, was als adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips gilt. Es fanden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Todesfälle wird somit als niedrig eingestuft.

Endpunkt: ASAS40/20-Ansprechen**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

In allen drei Studien waren die Endpunkterheber verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**5. Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um doppelblind durchgeführte Studien. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Aus den Studienunterlagen gehen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder auf sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren hervor. Daher wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.

Endpunkt: BASDAI50-Ansprechen und BASDAI-Veränderung**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

In allen drei Studien waren die Endpunkterheber verblindet.

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:

5. Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist für alle COAST-Studien als niedrig einzuschätzen. Die Verblindung der Endpunkterheber war gewährleistet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Aus den Studienunterlagen gehen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder auf sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren hervor. Daher wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.

Endpunkt: ASDAS-Ansprechen < 1,3/2,1**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

In allen drei Studien waren die Endpunkterheber verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**5. Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist für alle COAST-Studien als niedrig einzuschätzen. Die Verblindung der Endpunkterheber war gewährleistet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Für die Studie COAST-V war die Auswertung des ASDAS < 2,1 nicht präspezifiziert, jedoch wurden die Daten prospektiv erhoben, um einen ASDAS < 1,3 auszuwerten. Eine relevante Verzerrung ist daher nicht zu erwarten. Aus den Studienunterlagen gehen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder auf sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren hervor. Daher wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.

Endpunkt: BASFI-Veränderung**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

In allen drei Studien waren die Endpunkterheber verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**5. Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist für alle COAST-Studien als niedrig einzuschätzen. Die Verblindung der Endpunkterheber war gewährleistet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Aus den Studienunterlagen gehen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder auf sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren hervor. Daher wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.

Endpunkt: EQ-5D-5L VAS-Veränderung**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

In allen drei Studien waren die Endpunkterheber verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**5. Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist für alle COAST-Studien als niedrig einzuschätzen. Die Verblindung der Endpunkterheber war gewährleistet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Aus den Studienunterlagen gehen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder auf sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren hervor. Daher wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Fatigue NRS-Veränderung**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

In allen drei Studien waren die Endpunkterheber verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**5. Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist für alle COAST-Studien als niedrig einzuschätzen. Die Verblindung der Endpunkterheber war gewährleistet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Aus den Studienunterlagen gehen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder auf sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren hervor. Daher wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.

Endpunkt: SF-36 PCS- und MCS-Veränderung**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

In allen drei Studien waren die Endpunkterheber verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**5. Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist für alle COAST-Studien als niedrig einzuschätzen. Die Verblindung der Endpunkterheber war gewährleistet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Aus den Studienunterlagen gehen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder auf sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren hervor. Daher wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.

Endpunkt: ASAS HI-Veränderung**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

In allen drei Studien waren die Endpunkterheber verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**5. Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist für alle COAST-Studien als niedrig einzuschätzen. Die Verblindung der Endpunkterheber war gewährleistet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Aus den Studienunterlagen gehen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder auf sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren hervor. Daher wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.

Endpunkt: UE**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

In allen drei Studien waren die Endpunkterheber verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**5. Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist für alle COAST-Studien als niedrig einzuschätzen. Die Verblindung der Endpunkterheber war gewährleistet. Der Auswertung liegt die Sicherheitspopulation zugrunde, was als adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips gilt. Es fanden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Das Verzerrungspotenzial für die Endpunkte UE wird somit als niedrig eingestuft.

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: endpunkübergreifend; 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.
 - 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 Patientenzahlen 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:
