

**Dossier zur Nutzenbewertung
gemäß § 35a SGB V**

Ixekizumab (Taltz[®])

Lilly Deutschland GmbH

Modul 4 B

*Mittelschwere bis schwere Plaque-Psoriasis bei
Kindern und Jugendlichen ab 6 Jahren mit
mindestens 25 kg Körpergewicht, die für eine
systemische Therapie in Frage kommen*

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	5
Abbildungsverzeichnis	12
Abkürzungsverzeichnis	14
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	19
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	20
4.2 Methodik.....	35
4.2.1 Fragestellung.....	35
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.....	36
4.2.3 Informationsbeschaffung.....	38
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	38
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche.....	39
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	40
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA.....	41
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien.....	42
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	43
4.2.5 Informationssynthese und -analyse.....	45
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien.....	45
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	49
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	60
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen.....	61
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	62
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche.....	66
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen.....	69
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	69
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	69
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	69
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	71
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	72
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.....	73
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	74
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	75
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen.....	75
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	91
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	92
4.3.1.3.1 Mortalität – RCT.....	94
4.3.1.3.2 Morbidität.....	99
4.3.1.3.2.1 Psoriasis Area and Severity Index (PASI) – RCT.....	99

4.3.1.3.2.2	Juckreiz NRS – RCT	102
4.3.1.3.2.3	Binäre Fragen zur Psoriasislokalisation – RCT.....	108
4.3.1.3.2.4	Nail Psoriasis Severity Index (NAPSI) – RCT.....	110
4.3.1.3.2.5	Patient’s Global Assessment of Disease Severity (PatGA) – RCT	115
4.3.1.3.3	Gesundheitsbezogene Lebensqualität – RCT.....	120
4.3.1.3.3.1	(Children’s) Dermatology Life Quality Index ([C]DLQI) – RCT	120
4.3.1.3.4	Sicherheit – RCT.....	128
4.3.1.3.5	Subgruppenanalysen – RCT.....	137
4.3.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien - RCT	145
4.3.2	Weitere Unterlagen.....	146
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	146
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	146
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	147
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	147
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	147
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	150
4.3.2.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT...	150
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien.....	150
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	150
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	151
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	152
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	152
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	153
4.3.2.2.4	Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien	154
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	154
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	154
4.3.2.3.1.1	Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche	159
4.3.2.3.1.2	Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken	159
4.3.2.3.1.3	Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.....	160
4.3.2.3.1.4	Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	161
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	162
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen.....	177
4.3.2.3.3.1	Psoriasis Area and Severity Index (PASI) – weitere Untersuchungen	178
4.3.2.3.3.2	Nail Psoriasis Severity Index (NAPSI) – weitere Untersuchungen	183
4.3.2.3.3.3	(Children’s) Dermatology Life Quality Index ([C]DLQI) – weitere Untersuchungen	186
4.3.2.3.3.4	Sicherheit – weitere Untersuchungen	190
4.3.2.3.3.5	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	203
4.3.2.3.4	Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen.....	204

4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	205
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	205
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	207
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	211
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	211
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	211
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	211
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	212
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten	212
4.6	Referenzliste.....	213
	Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche	220
	Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	223
	Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....	225
	Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken).....	226
	Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT	238
	Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten	270
	Anhang 4-G : Studiendaten der Studie IXORA-S	294
4.7	Relevante Daten der Studie IXORA-S.....	294
4.7.1	Operationalisierung der für den Evidenztransfer relevanten Endpunkte in der Studie IXORA-S.....	294
4.7.2	Charakterisierung der Studienpopulation der Studie IXORA-S	298
4.7.3	Für den Evidenztransfer relevante Endpunkte der Studie IXORA-S	307
4.7.3.1	Psoriasis Area and Severity Index (PASI) – RCT	307
4.7.3.2	Nail Psoriasis Severity Index (NAPSI) – RCT	311
4.7.3.3	Dermatology Life Quality Index (DLQI) – RCT.....	316
4.7.3.4	Sicherheit – RCT	322
	Anhang 4-H : Zusätzliche Studiendaten der Studie IXORA-PEDS zu Woche 12	329
4.8	Auswertungen zum Endpunkt „Binäre Fragen zur Psoriasislokalisation“.....	329
4.8.1	Binäre Fragen zur Psoriasislokalisation	329
	Anhang 4-I : Studiendaten der adjustierten Population der Studie IXORA-S.....	333
4.9	Relevante Endpunkte	333
4.9.1	Psoriasis Area and Severity Index (PASI)	333
4.9.2	Nail Psoriasis Severity Index (NAPSI)	334
4.9.3	Dermatology Life Quality Index (DLQI).....	335
4.9.4	Sicherheit.....	336
	Anhang 4-J : Subgruppenanalysen der Studie IXORA-PEDS zu Woche 12	338
4.10	Subgruppenanalysen	338
4.10.1	Subgruppen des Endpunktes PASI zu Woche 12.....	338
4.10.2	Subgruppen des Endpunktes Juckreiz NRS zu Woche 12	420
4.10.3	Subgruppen des Endpunktes PatGA zu Woche 12	448
4.10.4	Subgruppen des Endpunktes (C)DLQI zu Woche 12	476

4.10.5 Subgruppen der Sicherheit zu Woche 12 504

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Übersicht der dargestellten Analysen und Subpopulationen einschließlich ihrer Relevanz für die Ableitung des Zusatznutzens.....	25
Tabelle 4-2: Prädefinierte Ein- und Ausschlusskriterien	36
Tabelle 4-3: Übersicht der dargestellten Analysen und Subpopulationen einschließlich ihrer Relevanz für die Ableitung des Zusatznutzens.....	46
Tabelle 4-4: Matrix der patientenrelevanten Endpunkte für die 12-Wochen-Analyse der RCT IXORA-PEDS mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	50
Tabelle 4-5: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	70
Tabelle 4-6: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	71
Tabelle 4-7: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	73
Tabelle 4-8: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	74
Tabelle 4-9: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	75
Tabelle 4-10: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	77
Tabelle 4-11: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	86
Tabelle 4-12: Charakterisierung der Studienpopulationen: Demografische und Krankheitscharakteristika zu Baseline nach Behandlungsarm in der RCT IXORA-PEDS (ETN-Addendum) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ETN-ITT Population)	87
Tabelle 4-13: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	92
Tabelle 4-14: Matrix der patientenrelevanten Endpunkte für die 12-Wochen-Analyse der RCT IXORA-PEDS mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	93
Tabelle 4-15: Operationalisierung von Gesamtmortalität.....	97
Tabelle 4-16: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesamtmortalität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	97
Tabelle 4-17: Ergebnisse für Gesamtmortalität (Woche 12) in RCT IXORA-PEDS (ETN-Addendum) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ETN-Safety Population).....	98
Tabelle 4-18: Operationalisierung von PASI.....	99
Tabelle 4-19: Bewertung des Verzerrungspotenzials für PASI in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	99
Tabelle 4-20: Ergebnisse für die Veränderung des PASI Scores von Baseline bis Woche 12 in RCT IXORA-PEDS (ETN-Addendum) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ETN-ITT Population)	100

Tabelle 4-21: Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit einer PASI-Reduktion von $\geq 75\%$, $\geq 90\%$ und 100% in Woche 12 in RCT IXORA-PEDS (ETN-Addendum) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ETN-ITT Population)	101
Tabelle 4-22: Operationalisierung von Juckreiz NRS.....	102
Tabelle 4-23: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Juckreiz NRS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	103
Tabelle 4-24: Ergebnisse für die Veränderung des NRS Scores für Juckreiz von Baseline bis Woche 12 in RCT IXORA-PEDS (ETN-Addendum) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ETN-ITT Population)	104
Tabelle 4-25: Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit einer Reduktion des NRS Scores für Juckreiz um ≥ 4 Punkte in Woche 12 in RCT IXORA-PEDS (ETN-Addendum) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ETN-Itch NRS Population ^a).....	106
Tabelle 4-26: Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit einer Reduktion des NRS Scores für Juckreiz um ≥ 4 Punkte in Woche 12 in RCT IXORA-PEDS (ETN-Addendum) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ETN-ITT Population).....	107
Tabelle 4-27: Operationalisierung von Binäre Fragen zur Psoriasislokalisation.....	108
Tabelle 4-28: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Binäre Fragen zur Psoriasislokalisation in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	108
Tabelle 4-29: Operationalisierung von NAPSI	110
Tabelle 4-30: Bewertung des Verzerrungspotenzials für NAPSI in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	111
Tabelle 4-31: Ergebnisse für die Veränderung des NAPSI Scores für psoriatische Nagelbeteiligung von Baseline bis Woche 12 in RCT IXORA-PEDS (ETN-Addendum) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ETN-NAPSI Population ^a)	112
Tabelle 4-32: Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit Erreichen eines NAPSI Scores von 0 für psoriatische Nagelbeteiligung in Woche 12 in RCT IXORA-PEDS (ETN-Addendum) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ETN-NAPSI Population ^a)	113
Tabelle 4-33: Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit Erreichen eines NAPSI Scores von 0 für psoriatische Nagelbeteiligung in Woche 12 in RCT IXORA-PEDS (ETN-Addendum) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ETN-ITT Population).....	114
Tabelle 4-34: Operationalisierung von PatGA.....	115
Tabelle 4-35: Bewertung des Verzerrungspotenzials für PatGA in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	115
Tabelle 4-36: Ergebnisse für die Veränderung des PatGA Scores von Baseline bis Woche 12 in RCT IXORA-PEDS (ETN-Addendum) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ETN-ITT Population)	117
Tabelle 4-37: Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit Erreichen eines PatGA Scores von 0 oder 1 in Woche 12 in RCT IXORA-PEDS (ETN-Addendum) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ETN-ITT Population).....	119
Tabelle 4-38: Operationalisierung von (C)DLQI.....	120
Tabelle 4-39: Bewertung des Verzerrungspotenzials für (C)DLQI in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	121

Tabelle 4-40: Ergebnisse für die Veränderung des (C)DLQI Scores für krankheitsspezifische gesundheitsbezogene Lebensqualität von Baseline bis Woche 12 in RCT IXORA-PEDS (ETN-Addendum) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ETN-ITT Population)	122
Tabelle 4-41: Ergebnisse für die Veränderung des CDLQI bzw. DLQI Scores (separate Auswertung sowie Darstellung der Einzel-Items) für krankheitsspezifische gesundheitsbezogene Lebensqualität von Baseline bis Woche 12 in RCT IXORA-PEDS (ETN-Addendum) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ETN-ITT Population)	124
Tabelle 4-42: Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit nicht oder kaum beeinträchtigter krankheitsspezifischer gesundheitsbezogener Lebensqualität ([C]DLQI Score von 0 oder 1) in Woche 12 in RCT IXORA-PEDS (ETN-Addendum) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ETN-ITT Population)	127
Tabelle 4-43: Operationalisierung von Sicherheit	128
Tabelle 4-44: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkte zur Sicherheit in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	128
Tabelle 4-45: Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit unerwünschten Ereignissen bis Woche 12 in RCT IXORA-PEDS (ETN-Addendum) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ETN-Safety Population)	130
Tabelle 4-46: Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit unerwünschten Ereignissen, differenziert nach SOC und PT, die bis Woche 12 bei mindestens 10% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, in RCT IXORA-PEDS (ETN-Addendum) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ETN-Safety Population)	131
Tabelle 4-47: Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit AESI bis Woche 12 in RCT IXORA-PEDS (ETN-Addendum) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ETN-Safety Population)	132
Tabelle 4-48: Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit unerwünschten Ereignissen (als Inzidenzrate) in RCT IXORA-PEDS mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Langzeit-Safety Population ^a , basierend auf dem 48-Wochen-Datenbankschluss)	134
Tabelle 4-49: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen in RCT IXORA-PEDS (ETN-Addendum; Woche 12)	140
Tabelle 4-50: Ergebnisse für die Interaktionsterme der Subgruppenanalysen je Endpunkt für RCT IXORA-PEDS (ETN-Addendum; Woche 12)	143
Tabelle 4-51: Liste der eingeschlossenen Studien	146
Tabelle 4-52: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	147
Tabelle 4-53: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden	148
Tabelle 4-54: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>	148
Tabelle 4-55: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	149
Tabelle 4-56: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche	149

Tabelle 4-57: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	151
Tabelle 4-58: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien	152
Tabelle 4-59: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	152
Tabelle 4-60: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	153
Tabelle 4-61: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	158
Tabelle 4-62: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	158
Tabelle 4-63: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	160
Tabelle 4-64: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	160
Tabelle 4-65: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	161
Tabelle 4-66: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT IXORA-S mit dem zu bewertenden Arzneimittel	163
Tabelle 4-67: Charakterisierung der Interventionen – RCT IXORA-S mit dem zu bewertenden Arzneimittel	164
Tabelle 4-68: Patientendisposition der Studie IXORA-PEDS (Evidenztransfer)	166
Tabelle 4-69: Patientendisposition der Studie IXORA-S (Evidenztransfer)	166
Tabelle 4-70: Charakterisierung der Studienpopulationen: Demografische und Krankheitscharakteristika zu Baseline in der RCT IXORA-PEDS mit dem zu bewertenden Arzneimittel (nicht adjustierte IXORA-PEDS Population ^a /adjustierte IXORA-PEDS Population ^b)	168
Tabelle 4-71: Charakterisierung der Studienpopulation nach Behandlungsarm – RCT IXORA-S mit dem zu bewertenden Arzneimittel (adjustierte IXORA-S Population ^a)	173
Tabelle 4-72: Matrix der für den Evidenztransfer berücksichtigten Endpunkte	177
Tabelle 4-73: Operationalisierung von PASI – weitere Untersuchungen	178
Tabelle 4-74: Bewertung des Verzerrungspotenzials für PASI in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	178
Tabelle 4-75: Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit einer PASI-Reduktion von $\geq 75\%$, $\geq 90\%$ und 100% in Woche 24 in RCT IXORA-PEDS mit dem zu bewertenden Arzneimittel (nicht adjustierte IXORA-PEDS Population ^a /adjustierte IXORA-PEDS Population ^b)	179
Tabelle 4-76: Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit einer PASI-Reduktion von $\geq 75\%$, $\geq 90\%$ und 100% in Woche 24 aus RCT IXORA-S mit dem zu bewertenden Arzneimittel (adjustierte IXORA-S Population ^a).....	180

Tabelle 4-77: Operationalisierung von NAPSI – weitere Untersuchungen	183
Tabelle 4-78: Bewertung des Verzerrungspotenzials für NAPSI in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	183
Tabelle 4-79: Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit Erreichen eines NAPSI Scores von 0 für psoriatische Nagelbeteiligung in Woche 24 in RCT IXORA-PEDS mit dem zu bewertenden Arzneimittel (nicht adjustierte IXORA-PEDS Population [NAPSI Population] ^a /adjustierte IXORA-PEDS Population [NAPSI Population] ^b).....	184
Tabelle 4-80: Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit einem NAPSI Score von 0 für psoriatische Nagelbeteiligung in Woche 24 aus RCT IXORA-S mit dem zu bewertenden Arzneimittel (adjustierte IXORA-S Population [NAPSI Population] ^a)	185
Tabelle 4-81: Operationalisierung von (C)DLQI – weitere Untersuchungen.....	186
Tabelle 4-82: Bewertung des Verzerrungspotenzials für (C)DLQI in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	187
Tabelle 4-83: Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit einem (C)DLQI Score von 0 oder 1 in Woche 24 in RCT IXORA-PEDS mit dem zu bewertenden Arzneimittel (nicht adjustierte IXORA-PEDS Population ^a /adjustierte IXORA-PEDS Population ^b)	188
Tabelle 4-84: Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit nicht oder kaum beeinträchtigt krankheitsspezifischer gesundheitsbezogener Lebensqualität (DLQI Score von 0 oder 1) in Woche 24 aus RCT IXORA-S mit dem zu bewertenden Arzneimittel (adjustierte IXORA-S Population ^a).....	189
Tabelle 4-85: Operationalisierung von Sicherheit – weitere Untersuchungen	190
Tabelle 4-86: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkte zur Sicherheit in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	191
Tabelle 4-87: Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit unerwünschten Ereignissen bis Woche 24 in RCT IXORA-PEDS mit dem zu bewertenden Arzneimittel (nicht adjustierte IXORA-PEDS Population ^a /adjustierte IXORA-PEDS Population ^b).....	192
Tabelle 4-88: Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit AESI (Inzidenz \geq 4 Patienten in jeglichem Behandlungsarm der adjustierten Populationen) bis Woche 24 in RCT IXORA-PEDS mit dem zu bewertenden Arzneimittel (nicht adjustierte IXORA-PEDS Population ^a /adjustierte IXORA-PEDS Population ^b).....	193
Tabelle 4-89: Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit unerwünschten Ereignissen bis Woche 24 aus RCT IXORA-S mit dem zu bewertenden Arzneimittel (adjustierte IXORA-S Population ^a).....	195
Tabelle 4-90: Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit AESI (Inzidenz \geq 4 Patienten in jeglichem Behandlungsarm der adjustierten Populationen) bis Woche 24 aus RCT IXORA-S mit dem zu bewertenden Arzneimittel (adjustierte IXORA-S Population ^a).....	196
Tabelle 4-91: Liste der eingeschlossenen Studien	204
Tabelle 4-92: Zusammenfassung Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene für die Studien IXORA-PEDS und IXORA-S.....	206
Tabelle 4-93: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	211
Tabelle 4-94 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie IXORA-PEDS	239

Tabelle 4-95: (Anhang): Studiendesign und -methodik für die IXORA-S Studie.....	256
Tabelle 4-96 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie IXORA-PEDS.....	271
Tabelle 4-97 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie IXORA-S	286
Tabelle 4-98: Charakterisierung der Studienpopulation: Demografische und Krankheitscharakteristika zu Baseline nach Behandlungsarm in der RCT IXORA-S mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population)	299
Tabelle 4-99: Operationalisierung von Psoriasis Area and Severity Index (PASI)	307
Tabelle 4-100: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Endpunkte zum Psoriasis Area and Severity Index (PASI) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	308
Tabelle 4-101: Ergebnisse für die Veränderung des PASI Scores von Baseline bis Woche 24 in RCT IXORA-S mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population).....	309
Tabelle 4-102: Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit einer PASI-Reduktion von $\geq 75\%$, $\geq 90\%$ und 100% in Woche 24 in RCT IXORA-S mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population)	310
Tabelle 4-103: Operationalisierung von Psoriatische Nagelbeteiligung (NAPSI Score)	311
Tabelle 4-104: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkte zur psoriatischen Nagelbeteiligung (NAPSI) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	312
Tabelle 4-105: Ergebnisse für die Veränderung der psoriatischen Nagelbeteiligung von Baseline bis Woche 24 in RCT IXORA-S mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Nail Ps Population ^a).....	313
Tabelle 4-106: Ergebnisse für den Anteil der Patienten ohne psoriatische Nagelbeteiligung zu Baseline und in Woche 24 in RCT IXORA-S mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Nail Ps Population ^a)	314
Tabelle 4-107: Operationalisierung von krankheitsspezifischer gesundheitsbezogener Lebensqualität (DLQI)	316
Tabelle 4-108: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkte zum DLQI in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	317
Tabelle 4-109: Ergebnisse für die Rücklaufquote des DLQI zu Baseline und in Woche 24 in RCT IXORA-S mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population).....	318
Tabelle 4-110: Ergebnisse für die Veränderung des DLQI Scores für krankheitsspezifische gesundheitsbezogene Lebensqualität von Baseline bis Woche 24 in RCT IXORA-S mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population).....	318
Tabelle 4-111: Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit nicht oder kaum beeinträchtigter krankheitsspezifischer gesundheitsbezogener Lebensqualität (DLQI) zu Baseline und in Woche 24 in RCT IXORA-S mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population).....	320
Tabelle 4-112: Operationalisierung von unerwünschten Ereignissen und AESI.....	322
Tabelle 4-113: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkte zur Sicherheit in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	323

Tabelle 4-114: Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit unerwünschten Ereignissen bis Woche 24 in RCT IXORA-S mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety Population)....	324
Tabelle 4-115: Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit AESI (Inzidenz ≥ 4 Patienten in jeglichem Behandlungsarm) bis Woche 24 in RCT IXORA-S mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety Population)	326
Tabelle 4-116: Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit Erreichen einer Erscheinungsfreiheit im Gesicht in Woche 12 in RCT IXORA-PEDS mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ETN-Face Ps Population ^a).....	329
Tabelle 4-117: Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit Erreichen einer Erscheinungsfreiheit im Achselbereich in Woche 12 in RCT IXORA-PEDS mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ETN-Axilla Ps Population ^a)	330
Tabelle 4-118: Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit Erreichen einer Erscheinungsfreiheit im Genitalbereich in Woche 12 in RCT IXORA-PEDS mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ETN-Genitals Ps Population ^a)	331
Tabelle 4-119: Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit Erreichen einer Erscheinungsfreiheit im Perianalbereich in Woche 12 in RCT IXORA-PEDS mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ETN-Perianal Region Ps Population ^a)	332
Tabelle 4-120: Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit einer PASI-Reduktion von $\geq 75\%$, $\geq 90\%$ und 100% in Woche 24 aus RCT IXORA-S mit dem zu bewertenden Arzneimittel (adjustierte IXORA-S Population ^a).....	333
Tabelle 4-121: Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit einem NAPSI Score von 0 für psoriatische Nagelbeteiligung in Woche 24 aus RCT IXORA-S mit dem zu bewertenden Arzneimittel (adjustierte IXORA-S Population [NAPSI Population] ^a).....	334
Tabelle 4-122: Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit nicht oder kaum beeinträchtigt krankheitsspezifischer gesundheitsbezogener Lebensqualität (DLQI Score von 0 oder 1) in Woche 24 aus RCT IXORA-S mit dem zu bewertenden Arzneimittel (adjustierte IXORA-S Population ^a).....	335
Tabelle 4-123: Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit unerwünschten Ereignissen bis Woche 24 aus RCT IXORA-S mit dem zu bewertenden Arzneimittel (adjustierte IXORA-S Population ^a).....	336
Tabelle 4-124: Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit AESI bis Woche 24 aus RCT IXORA-S mit dem zu bewertenden Arzneimittel (adjustierte IXORA-S Population ^a)	337

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	72
Abbildung 4-2: Grafische Darstellung des Designs der Studie IXORA-PEDS	83
Abbildung 4-3: Veränderung des NRS Scores für Juckreiz von Baseline bis Woche 12 in RCT IXORA-PEDS (ETN-Addendum).....	105
Abbildung 4-4: Veränderung des PatGA Scores von Baseline bis Woche 12 in RCT IXORA-PEDS (ETN-Addendum).....	118
Abbildung 4-5: Veränderung des (C)DLQI Scores von Baseline bis Woche 12 in RCT IXORA-PEDS (ETN-Addendum).....	123
Abbildung 4-6: Forest Plot der Ergebnisse des Endpunktes Anteil der Patienten mit einer PASI-Reduktion $\geq 75\%$ in Woche 24 für den Evidenztransfer	181
Abbildung 4-7: Forest Plot der Ergebnisse des Endpunktes Anteil der Patienten mit einer PASI-Reduktion $\geq 90\%$ in Woche 24 für den Evidenztransfer	182
Abbildung 4-8: Forest Plot der Ergebnisse des Endpunktes Anteil der Patienten mit einer PASI-Reduktion von 100% in Woche 24 für den Evidenztransfer.....	182
Abbildung 4-9: Forest Plot der Ergebnisse des Endpunktes Anteil der Patienten mit Erreichen eines NAPS I Scores von 0 in Woche 24 für den Evidenztransfer.....	186
Abbildung 4-10: Forest Plot der Ergebnisse des Endpunktes Anteil der Patienten mit nicht oder kaum beeinträchtigter krankheitsspezifischer gesundheitsbezogener Lebensqualität (ICJDLQI Score von 0 oder 1) in Woche 24 für den Evidenztransfer	190
Abbildung 4-11: Forest Plot der Ergebnisse des Endpunktes Anteil der Patienten mit UE bis Woche 24 für den Evidenztransfer	197
Abbildung 4-12: Forest Plot der Ergebnisse des Endpunktes Anteil der Patienten mit leichten UE bis Woche 24 für den Evidenztransfer	198
Abbildung 4-13: Forest Plot der Ergebnisse des Endpunktes Anteil der Patienten mit moderaten UE bis Woche 24 für den Evidenztransfer	198
Abbildung 4-14: Forest Plot der Ergebnisse des Endpunktes Anteil der Patienten mit schweren UE bis Woche 24 für den Evidenztransfer.....	199
Abbildung 4-15: Forest Plot der Ergebnisse des Endpunktes Anteil der Patienten mit SUE bis Woche 24 für den Evidenztransfer	199
Abbildung 4-16: Forest Plot der Ergebnisse des Anteils der Patienten mit Infektionen bis Woche 24 für den Evidenztransfer.....	200
Abbildung 4-17: Forest Plot der Ergebnisse des Anteils der Patienten mit leichten Infektionen bis Woche 24 für den Evidenztransfer.....	200
Abbildung 4-18: Forest Plot der Ergebnisse des Anteils der Patienten mit moderaten Infektionen bis Woche 24 für den Evidenztransfer.....	201
Abbildung 4-19: Forest Plot der Ergebnisse des Anteils der Patienten mit Reaktionen an der Injektionsstelle bis Woche 24 für den Evidenztransfer.....	201

Abbildung 4-20: Forest Plot der Ergebnisse des Anteils der Patienten mit leichten Reaktionen an der Injektionsstelle bis Woche 24 für den Evidenztransfer.....	202
Abbildung 4-21: Forest Plot der Ergebnisse des Anteils der Patienten mit moderaten Reaktionen an der Injektionsstelle bis Woche 24 für den Evidenztransfer.....	202
Abbildung 4-22: Flow-Chart der Studie IXORA-PEDS.....	254
Abbildung 4-23: Flow-Chart des ETN-Addendums der Studie IXORA-PEDS	255
Abbildung 4-24: Flow-Chart der Studie IXORA-S	269
Abbildung 4-25: Illustration des Designs der IXORA-S Studie.....	303
Abbildung 4-26: Zeitverlauf der Häufigkeit des Auftretens von Reaktionen an der Injektionsstelle jeglichen Grades in der IXORA-S Studie bis Woche 24.....	327

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ADA	Anti Drug Antibody (Anti-Drug-Antikörper)
adj	adjustiert
AESI	Adverse Event of Special Interest (unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse)
ALT	Alanin-Aminotransferase
AMIS	Arzneimittel-Informationssystem
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ANCOVA	Analysis of Covariance (Kovarianzanalyse)
AP	Alkalische Phosphatase
AST	Aspartat-Aminotransferase
BCG	Bacillus Calmette-Guérin
bDMARDS	biologic Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs
BMI	Body Mass Index
BSA	Body Surface Area (Körperoberfläche)
bzgl.	bezüglich
bzw.	beziehungsweise
C	Celsius
CDLQI	Children's Dermatology Life Quality Index
CEC	Clinical Events Committee
CENTRAL	Cochrane Central Register of Controlled Trials
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CSP	Clinical Study Protocol (Studienprotokoll)
CSR	Clinical Study Report (Studienbericht)
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
DLQI	Dermatology Life Quality Index
DMC	Data Monitoring Committee
DNA	Deoxyribonucleic Acid (Desoxyribonukleinsäure)
EG	Europäische Gemeinschaft
EKG	Elektrokardiogramm
EMA	European Medicines Agency

Abkürzung	Bedeutung
EQ-5D	European Quality of Life – 5 Dimensions
ETN	Etanercept
ETV	Early Termination Visit
EU	Europäische Union
EU-CTR	EU Clinical Trials Register
F	Fahrenheit
FDA	Food and Drug Administration
FSH	Follikel-Stimulierendes Hormon
g/dl	Gramm/Deziliter
g/l	Gramm/Liter
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GCP	Good Clinical Practice
ggü.	gegenüber
GMMRM	generalized Mixed Model of Repeated Measures
GMP	Good Manufacturing Practice
HADS	Hospital Anxiety and Depression Scale
HBcAb	Anti-Hepatitis B Core Antibody (Hepatitis-B-Core-Antikörper)
HBsAg	Hepatitis-B Surface Antigen (Hepatitis-B-Oberflächenantigen)
HBV	Hepatitis-B-Virus
HCV	Hepatitis-C-Virus
HI	Human Immunodeficiency
HRQoL	Health-Related Quality of Life (gesundheitsbezogene Lebensqualität)
IBD	Inflammatory Bowel Disease (chronisch entzündliche Darmerkrankung)
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
IgG4	Immunglobulin G4-Subklasse
IL	Interleukin
Inj.	Injektion
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IR	Inzidenzrate
IRB	Institutional Review Board

Abkürzung	Bedeutung
ITT	Intention To Treat
IWRS	Interactive Web Response System
IXE	Ixekizumab
kg	Kilogramm
KI	Konfidenzintervall
LOCF	Last Observation Carried Forward
LSM	Least Squares Mean
LV	letzte Visite
MACE	Major Adverse Cardiac Events (schwere kardiale Ereignisse)
max	Maximum
mBOCF	modified Baseline Observation Carried Forward
MCS	Mental Component Score
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
mg	Milligramm
mg/kg	Milligramm/Kilogramm
MID	Minimal Important Difference
min	Minimum
mIU/mL	milli International Units pro Milliliter
mL	Milliliter
mm Hg	Millimeter Quecksilbersäule
MMRM	Mixed Model of Repeated Measures
mRNA	messenger Ribonucleic Acid (messenger Ribonukleinsäure)
MTC	Mixed Treatment Comparison
MW	Mittelwert
MWD	Mittelwertdifferenz
n.b.	nicht berechenbar
NAPSI	Nail Psoriasis Severity Index
NK-Zellen	natürliche Killerzellen
NRI	Non-Responder Imputation
NRS	Numeric Rating Scale
OEU	Outside the European Union (außerhalb der Europäischen Union)
OR	Odds Ratio

Abkürzung	Bedeutung
PASI	Psoriasis Area and Severity Index
Pat.	Patienten
PatGA	Patient's Global Assessment of Disease Severity
PBO	Placebo
PCS	Physical Component Score
PD	Pharmakodynamik
PK	Pharmakokinetik
PPASI	Palmoplantar Psoriasis Area and Severity Index
PPD	Purified Protein Derivative
Ps	Psoriasis
PSSI	Psoriasis Scalp Severity Index
PT	Preferred Term (bevorzugter Begriff nach MedDRA)
pU	pharmazeutischer Unternehmer
PUVA	Psoralen und Ultraviolett A-Licht
Q1W	einmal wöchentlich
Q2W	einmal alle zwei Wochen
Q4W	einmal alle vier Wochen
QIDS-16	Quick Inventory of Depressive Symptomatology – Self Report (16 Punkte)
RCT	Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RD	Risk Difference (Risikodifferenz)
RR	Relative Risk (Relatives Risiko)
RW	Randomized Withdrawal (Randomisiertes Absetzen)
s.c.	subcutaneous (subkutan)
SAP	Statistical Analysis Plan (statistischer Analyseplan)
SD	Standard Deviation (Standardabweichung)
SE	Standard Error (Standardfehler)
SF-36	Short Form-36
SGB	Sozialgesetzbuch
SMQs	Standardised MedDRA Queries
SOC	System Organ Class (Systemorganklasse nach MedDRA)
sPGA	static Physician's Global Assessment

Abkürzung	Bedeutung
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TB	Tuberkulose
TEAE	Treatment Emergent Adverse Event (unter der Therapie auftretendes unerwünschtes Ereignis)
TNF- α	Tumornekrosefaktor-alpha
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
UE	unerwünschtes Ereignis
USA	United States of America (Vereinigte Staaten von Amerika)
UST	Ustekinumab
UV-A	Ultraviolett A-Licht
UV-B	Ultraviolett B-Licht
V	Visit (Studiensite)
VAS	Visuelle Analogskala
VerfO	Verfahrensordnung
vs.	versus
W	Week (Studienwoche)
WHO	World Health Organization
WPAI-PSO	Work Productivity Activity Impairment Questionnaire – Psoriasis
ZVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie
μ l	Mikroliter

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.

Das vorliegende Modul 4B bezieht sich auf die Indikationserweiterung für Ixekizumab im Anwendungsgebiet mittelschwere bis schwere Plaque-Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen ab 6 Jahren mit mindestens 25 kg Körpergewicht, die für eine systemische Therapie in Frage kommen.

Fragestellung

Ziel des vorliegenden Moduls ist die Bewertung des Zusatznutzens von Ixekizumab zur Behandlung von mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen ab 6 Jahren mit mindestens 25 kg Körpergewicht, die für eine systemische Therapie in Frage kommen, im Vergleich zu der vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT). Die Feststellung der ZVT erfolgte im Rahmen des Beratungsgespräches mit dem G-BA. Folgende ZVT wurde durch den G-BA festgelegt: Adalimumab oder Etanercept oder Ustekinumab.

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 clinicaltrials.gov, International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP), EU Clinical Trials Register (EU-CTR), das Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency 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.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Patientenpopulation (Indikation)

Für die frühe Nutzenbewertung wurden im Einklang mit dem Wortlaut des Zulassungstexts nur solche Studien als geeignet angesehen, deren Patientenpopulation Kinder und Jugendliche ab

6 Jahren mit mindestens 25 kg Körpergewicht mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie in Frage kommen, umfasste.

Intervention

Für die frühe Nutzenbewertung wurden nur solche Studien als geeignet angesehen, in denen Ixekizumab gemäß den Angaben in der Fachinformation verabreicht wurde.

Vergleichstherapie

Im Rahmen des Beratungsgesprächs gemäß § 8 Absatz 1 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM NutzenV) am 27. Juni 2019 wurden Adalimumab, Etanercept oder Ustekinumab als ZVT festgelegt.

Zielgrößen/Endpunkte

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.

Für die vorliegende Nutzenbewertung wurden Endpunkte herangezogen, welche diesen Kriterien entsprechen und die Anforderungen an das Kriterium der Patientenrelevanz erfüllen. Es wurden folglich nur solche Studien berücksichtigt, welche Ergebnisse bzgl. mindestens eines patientenrelevanten Endpunkts zu den Zielgrößen Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie zur Sicherheit berichten. Diese Endpunkte werden in Abschnitt 4.2.5.2 näher spezifiziert.

Studientyp (Design)

Unter der Voraussetzung einer methodisch adäquaten Planung und einer qualitativ adäquaten Durchführung liefern randomisierte klinische Studien (Randomized Controlled Trials, RCT) bei der Bewertung medikamentöser und nicht-medikamentöser Interventionen Ergebnisse mit der höchsten Ergebnissicherheit. Gemäß des Methodenpapiers des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) bilden RCT den Goldstandard bei der Bewertung medikamentöser und nicht-medikamentöser Interventionen. In der vorliegenden Nutzenbewertung wurden deshalb nur RCT berücksichtigt.

Behandlungsdauer

Die Behandlungsdauer der einzuschließenden Studien wurde unabhängig von der Prüfmedikation auf mindestens 24 Wochen festgelegt.

Publikationstyp

Publikationen, die keine hinreichenden Informationen lieferten, wurden von der frühen Nutzenbewertung ausgeschlossen.

Studienstatus

Laufende und abgeschlossene Studien, für die keine Ergebnisse vorlagen, sowie rekrutierende und frühzeitig abgebrochene Studien wurden für die Bewertung des medizinischen Zusatznutzens nicht berücksichtigt.

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

Zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise wurde das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse auf Studien- und auf Endpunktebene untersucht. Dazu wurden endpunktübergreifende und endpunktspezifische Aspekte systematisch extrahiert und bewertet.

Für das vorliegende Modul 4B wurden die herangezogenen Studien auf Basis der Angaben der Studienberichte (CSR), der statistischen Analysepläne (SAP) und der Studienprotokolle (CSP) beschrieben.

Es wurden Endpunkte zu den Zielgrößen Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie zur Sicherheit betrachtet. Die zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogenen Endpunkte sind im folgenden Abschnitt aufgeführt.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Gemäß G-BA können bei chronischen Erkrankungen nur dann Daten für die Ableitung eines Zusatznutzens genutzt werden, wenn eine Mindestbehandlungsdauer von 24 Wochen im Interventions- und Kontrollarm vorliegt. Da dies für die Zulassungsstudie IXORA-PEDS nicht zutrifft, erfolgte für die Ableitung des Zusatznutzens im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung ein Evidenztransfer von erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis auf Basis der bereits bewerteten Studie IXORA-S auf die pädiatrische Population.

Die Ableitung des Zusatznutzens fand dabei anhand speziell adjustierter Populationen der Studien IXORA-PEDS und IXORA-S (jeweils zum Zeitpunkt Woche 24) statt. Mit der Adjustierung wurde eine Vergleichbarkeit der Ixekizumab-Studienpopulationen hinsichtlich der Ein- und Ausschlusskriterien ermöglicht. Die Analyse der für die Bewertung des Zusatznutzens relevanten Endpunkte (nur binäre Variablen) erfolgte für beide Studien rein deskriptiv. Es werden folgende Ergebnisse tabellarisch und graphisch im Dossier dargestellt: Gesamtzahl der Patienten (gegebenenfalls pro Behandlungsarm), Anzahlen und Anteile (in Prozent) der Patienten mit dem jeweiligen Ereignis, sowie dazugehörige 95%-Konfidenzintervalle (KI).

Folgende patientenrelevante Endpunkte wurden für den Evidenztransfer und die darauf basierende Zusatznutzenableitung herangezogen:

Morbidität

Psoriasis Area and Severity Index (PASI)

- Anteil der Patienten mit einer PASI-Reduktion von $\geq 75\%$
- Anteil der Patienten mit einer PASI-Reduktion von $\geq 90\%$
- Anteil der Patienten mit einer PASI-Reduktion von 100%

Nail Psoriasis Severity Index (NAPSI)

- Anteil der Patienten mit Erreichen eines NAPSI Scores von 0 für psoriatische Nagelbeteiligung

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

(Children's) Dermatology Life Quality Index ([C]DLQI)

- Anteil der Patienten mit nicht oder kaum beeinträchtigter krankheitsspezifischer gesundheitsbezogener Lebensqualität ([C]DLQI Score von 0 oder 1)

Sicherheit

- Anteil der Patienten mit unerwünschten Ereignissen (UE)
- Anteil der Patienten mit schwerwiegenden UE (SUE)
- Anteil der Patienten mit Therapieabbruch aufgrund von UE
- Anteil der Patienten mit UE von besonderem Interesse (Adverse Events of Special Interest, AESI).

Das vorliegende Dossier basiert insgesamt auf 3 Auswertungen:

1. Evidenztransfer auf der Basis speziell adjustierter Daten der Studien IXORA-PEDS und IXORA-S (24 Wochen) – Hauptanalyse (Analyse für die Ableitung des Zusatznutzens)
2. Vergleich von Ixekizumab (IXE) und Etanercept (ETN) auf der Basis des ETN-Addendums der Studie IXORA-PEDS (12 Wochen) – supportiv dargestellt
3. Langzeit-Sicherheit von Ixekizumab auf der Basis der Studie IXORA-PEDS (48 Wochen) – supportiv dargestellt

Für die Ableitung des Zusatznutzens wird ein Transfer der Evidenz von erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis auf Basis der bereits bewerteten Studie IXORA-S auf die pädiatrische Population durchgeführt. Um die Ergebnisse des Evidenztransfers zu stützen, werden als zusätzliche Analysen die Daten des 12-Wochen-Vergleichs gegenüber Etanercept und Langzeitsicherheitsdaten zu Woche 48 dargestellt. Diese werden gemäß der Struktur des G-BA Templates zu Beginn des vorliegenden Dokuments aufgeführt; die für die Ableitung des Zusatznutzens relevanten Analysen sind im Abschnitt 4.3.2.3 zu finden. Eine detaillierte Auflistung der in diesem Dossier dargestellten Analysen, der

Charakteristika der Subpopulationen und ihrer im Folgenden verwendeten Bezeichnungen sowie ihrer Relevanz für die Ableitung des Zusatznutzens befindet sich in Tabelle 4-1.

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

Tabelle 4-1: Übersicht der dargestellten Analysen und Subpopulationen einschließlich ihrer Relevanz für die Ableitung des Zusatznutzens

	Evidenztransfer		IXORA-PEDS ETN-Addendum	IXORA-PEDS Langzeit-Sicherheit
	IXORA-PEDS (adjustiert auf IXORA-S)	IXORA-S (adjustiert auf IXORA-PEDS)		
Relevanz für die Bewertung des Zusatznutzens	Ja	Ja	Nein ^a	Nein ^a
Analysen erlauben Aussagen zu	Evidenztransfer ^b (Wirksamkeit und Sicherheit)	Evidenztransfer ^b (Wirksamkeit und Sicherheit)	Vergleich IXE vs. ETN ^b (Wirksamkeit und Sicherheit)	Langzeit-Sicherheit IXE ^b
Subpopulation	Patienten, die initial auf IXE randomisiert wurden, plus zusätzliche Adjustierung: <ul style="list-style-type: none"> • ≥ 12 Jahre zu Baseline und randomisiert auf IXE Q4W 80 mg (> 50 kg) • ≥ 1 vorherige systemische Therapie (inklusive Ciclosporin, Methotrexat, oder Phototherapie) • nicht zuvor mit Ustekinumab (UST) behandelt 	Intention To Treat (ITT) Population bzw. Safety Population, plus zusätzliche Adjustierung: <ul style="list-style-type: none"> • PASI score ≥ 12, UND sPGA ≥ 3, UND $\geq 10\%$ betroffene Körperoberfläche zu Baseline • nicht zuvor mit ETN behandelt 	ETN-Addendum	Patienten, die mindestens eine Dosis IXE erhielten
Relevante Populationscharakteristika	-	-	<ul style="list-style-type: none"> • Länder, in denen ETN zugelassen ist • schwere Psoriasis (PASI-Wert ≥ 20 oder sPGA ≥ 4) 	-
Grundlage der Analyse	48-Wochen-Datenbankschluss	24-Wochen-Datenbankschluss	12-Wochen-Datenbankschluss	48-Wochen-Datenbankschluss
Zeitraumen	24 Wochen (Periode 2, 3)	24 Wochen	12 Wochen (Periode 2)	Perioden 2, 3, 4

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

	Evidenztransfer		IXORA-PEDS ETN-Addendum	IXORA-PEDS Langzeit-Sicherheit
	IXORA-PEDS (adjustiert auf IXORA-S)	IXORA-S (adjustiert auf IXORA-PEDS)		
Behandlungsarm(e)	IXE (adjustiert)	IXE (adjustiert) UST (adjustiert)	IXE, ETN, (Placebo [PBO])	All IXE (IXE/IXE, ETN/IXE, PBO/IXE)
Analysepopulation(en)	Adjustierte IXORA-PEDS Population N = 36	Adjustierte IXORA-S Population: IXE (adj): N = 105 UST (adj): N = 131	ETN-ITT Population (N = 87): IXE (N = 38) ETN (N = 30) [PBO (N = 19)] ETN-Safety Population: identisch zu ETN-ITT	Langzeit-Safety Population (N = 196): IXE/IXE (N = 115) ETN/IXE (N = 28) PBO/IXE (N = 53)
Spezielle Analysepopulationen für bestimmte Endpunkte	Adjustierte IXORA-PEDS Population [NAPSI Population]	Adjustierte IXORA-S Population [NAPSI Population]	ETN-NAPSI Population ETN-Itch NRS Population	-
Wesentliche Analysemethoden ^b	Rein deskriptiv Binäre Endpunkte: n, N, (%), 95% KI	Rein deskriptiv Binäre Endpunkte: n, N, (%), 95% KI	Komparativ Binäre Endpunkte: RR, OR, RD, Fisher's Exact Test Stetige Endpunkte: MMRM Subgruppenanalysen Binäre Endpunkte: logistische Regression Stetige Endpunkte: MMRM	Rein deskriptiv Expositionsbereinigte Inzidenzraten, 95% KI
<p>Abkürzungen: ETN: Etanercept; ETN-ITT: Etanercept-Intention to Treat; IXE: Ixekizumab; kg: Kilogramm; KI: Konfidenzintervall; mg: Milligramm; MMRM: Mixed Model of Repeated Measures; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; OR: Odds Ratio; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; PBO: Placebo; Q4W: einmal alle 4 Wochen; RD: Risikodifferenz (Risk Difference); RR: Relatives Risiko (Relative Risk); sPGA: static Physician Global Assessment; UST: Ustekinumab.</p> <p>^a supportive Analyse/Darstellung ^b die Mehrzahl der Analysen erfolgte post hoc</p>				

Für den Evidenztransfer wurden die pivotale Studie IXORA-PEDS, welche Kinder und Jugendliche einschließt, sowie die Studie IXORA-S, die erwachsene Patienten umfasst, herangezogen. Die Studie IXORA-S diente als Datenbasis für den Beschluss des G-BA für erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die auf andere systemische Therapien einschließlich Ciclosporin, Methotrexat oder PUVA (Psoralen und Ultraviolett A-Licht) nur unzureichend angesprochen haben, oder bei denen eine Kontraindikation oder Unverträglichkeit gegenüber solchen Therapien vorliegt. Der G-BA hat für diese Population auf Basis der Studie IXORA-S einen geringen Zusatznutzen ausgesprochen.

Die Studie IXORA-PEDS ist eine internationale, multizentrische, doppelblinde, randomisierte, Placebo-kontrollierte Phase 3 Studie, welche die Wirksamkeit und Sicherheit von Ixekizumab im Vergleich zu Placebo bei Patienten im Alter von 6 bis < 18 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis untersucht. Die IXORA-S Studie ist eine internationale, multizentrische, randomisierte, 2-armige, aktivkontrollierte, doppelblinde, parallele Phase 3 Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Ixekizumab im Vergleich zu Ustekinumab bei erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die auf mindestens eine systemische Therapie einschließlich Ciclosporin, Methotrexat oder PUVA nur unzureichend angesprochen haben, oder bei denen eine Kontraindikation oder Unverträglichkeit gegenüber solchen Therapien vorlag.

Gemäß den Angaben zur Evidenzklassifizierung nach § 5(6) im 5. Kapitel der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA entsprechen die vorgelegten randomisierten, doppelblinden Studien IXORA-PEDS und IXORA-S der Evidenzstufe Ib.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde für die Studien IXORA-PEDS und IXORA-S als niedrig eingestuft, ebenso das Verzerrungspotenzial auf der Ebene, der für den Evidenztransfer berichteten patientenrelevanten Endpunkte. Zudem ist eine Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext gegeben.

IXORA-PEDS

Eingeschlossen wurden Kinder und Jugendliche (6–17 Jahre) mit einer seit mindestens sechs Monaten vor Baseline (Woche 0; Visite 2) bestehenden mittelschweren bis schweren Plaque-Psoriasis. Die Randomisierung der Patienten in die Behandlungsarme (IXE-Arm oder Placebo-Arm) erfolgte im Verhältnis 2:1. Eine Stratifizierung erfolgte nach Region (United States of America [USA]/Kanada, Europäische Union (EU) und Rest der Welt).

In Ländern, in denen Etanercept für die Behandlung der schweren pädiatrischen Psoriasis zugelassen war, wurden Patienten gemäß eines Protokoll-Addendums (ETN-Addendum) eingeschlossen. Patienten, die alle Einschlusskriterien zu Visite 1 und 2 erfüllten, wurden im Rahmen des Addendums in einem Verhältnis von 2:2:1 einer Behandlung mit Ixekizumab, Etanercept oder Placebo zugeordnet.

Im IXE-Arm erfolgte die Gabe von Ixekizumab gemäß Fachinformation als subkutane Injektion. Die Dosierung wurde abhängig vom Gewicht festgelegt.

Patienten mit einem Gewicht von > 50 kg erhielten initial eine Dosierung von 160 mg (zwei Injektionen á 80 mg) in Woche 0, gefolgt von 80 mg (jeweils eine Injektion) alle vier Wochen (bis Woche 104).

Patienten mit einem Gewicht von 25 bis 50 kg erhielten initial eine Dosierung von 80 mg (eine Injektion) in Woche 0, gefolgt von 40 mg (jeweils eine Injektion) alle vier Wochen (bis Woche 104).

Im ETN-Arm wurde Etanercept entsprechend den Vorgaben der Fachinformation subkutan injiziert. Die Patienten erhielten in den Wochen 0–11 wöchentlich 0,8 mg/kg Etanercept, jedoch maximal 50 mg pro Dosis.

Im Placebo-Arm bekamen Patienten das zu Ixekizumab passende Placebo, um die Verblindung von Ixekizumab zu gewährleisten. Es wurde kein zu Etanercept passendes Placebo verabreicht. Um die statistische Validität aufrechtzuerhalten, führten in den Ländern, in denen Etanercept verabreicht wurde, verblindete Assessoren die Wirksamkeitsprüfungen durch.

Die demografischen und krankheitsbezogenen Patientencharakteristika waren zwischen den beiden Behandlungsarmen in der ETN-ITT Population (IXE-Arm und ETN-Arm) ausgeglichen. Insgesamt stammten 10,5% der Patienten im IXE-Arm und 10,0% der Patienten im ETN-Arm aus Deutschland. Die Ergebnisse sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

IXORA-S

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

Die Patienten wurden im Verhältnis 1:1 auf die beiden Behandlungsarme (IXE-Arm und UST-Arm) randomisiert.

Das Behandlungsregime für Ixekizumab und Ustekinumab entsprach der jeweiligen Fachinformation:

Im IXE-Arm erfolgte die Gabe von Ixekizumab gemäß Fachinformation als subkutane Injektion initial in einer Dosierung von 160 mg (zwei Injektionen á 80 mg) in Woche 0, gefolgt von 80 mg (jeweils eine Injektion) alle zwei Wochen und ab Woche 12 80 mg (jeweils eine Injektion) alle vier Wochen.

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

Zur Aufrechterhaltung der Verblindung der Studienmedikation wurde den Patienten in beiden Studienarmen das jeweils passende Placebo zu den entsprechenden Zeitpunkten verabreicht.

Die demografischen und krankheitsbezogenen Patientencharakteristika waren zwischen den beiden Behandlungsarmen der Studie IXORA-S ausgeglichen. Insgesamt stammten 21,9% der Patienten aus Deutschland (19,1% im IXE- und 24,1% im UST-Arm). Die Ergebnisse sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

Zusatznutzenableitung

Da in der Zulassungsstudie IXORA-PEDS die Behandlung mit Etanercept im Referenzarm nur über einen Zeitraum von 12 Wochen aufrechterhalten wurde und auf dieser Basis allein keine Ableitung des Zusatznutzens gemäß den Anforderungen des G-BA möglich ist, erfolgte ein Transfer der Evidenz von erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis auf die pädiatrische Population. Um diesen Evidenztransfer für Ixekizumab valide durchführen zu können, galt es nach Vorgabe des G-BA und der EMA folgende Punkte zu erfüllen:

Vergleichbarer Wirkmechanismus

Die Verteilung, Elimination und Wirkung von Arzneimitteln in den unterschiedlichen Populationen sind von entscheidender Bedeutung für einen möglichen Evidenztransfer. Hierfür werden die Pharmakokinetik (PK), die Pharmakodynamik (PD) sowie der Wirkmechanismus des Arzneimittels untersucht.

Der monoklonale Antikörper Ixekizumab weist sowohl bei Erwachsenen als auch bei Kindern und Jugendlichen den gleichen Wirkmechanismus auf. Bei Ixekizumab handelt es sich um einen rekombinanten, humanisierten, monoklonalen Antikörper der Immunglobulin G4-Subklasse (IgG4), der spezifisch an das pro-inflammatorische Zytokin Interleukin-17A (IL-17A) bindet und dieses neutralisiert. IL-17A ist ein wichtiger Mediator des Entzündungsgeschehens bei der Psoriasis. Es fördert den Entzündungsprozess, die Zerstörung des Gewebes sowie die Neoangiogenese und trägt somit entscheidend zum klinischen Bild der Psoriasis bei. Ixekizumab wirkt diesem durch seine neutralisierende Wirkung entgegen.

Ixekizumab moduliert die biologischen Reaktionen, die durch IL-17A ausgelöst oder reguliert werden. Dosisabhängig kommt es unter der Behandlung mit Ixekizumab zu einer verminderten Epidermisdicke, einer verminderten Anzahl an proliferierenden Keratinozyten, T-Zellen und dendritischen Zellen sowie auch zu einer Reduktion der lokalen Entzündungsmarker.

Um die pharmakodynamischen und pharmakokinetischen Eigenschaften von Ixekizumab bei Kindern und Jugendlichen zu überprüfen, wurde in der Studie IXORA-PEDS ein Phase 2/3-PK-Modell basierend auf der erwachsenen Population verwendet, um eine Simulation der PK/PD durchzuführen.

Insgesamt konnte das PK-Modell die PK-Ergebnisse der Studie IXORA-PEDS vorhersagen. Der beobachtete PK-Talspiegel von Ixekizumab der pädiatrischen Population in Woche 12 ist

mit dem der erwachsenen Population in Woche 12 vergleichbar. Die Daten der Studie IXORA-PEDS zeigten auch, dass die Serumkonzentration von Ixekizumab in den unterschiedlichen Gewichtsgruppen (≤ 50 kg vs. > 50 kg) ähnlich ist.

Ein Unterschied zwischen der pädiatrischen und der erwachsenen Population bezüglich der Pharmakologie wurde nicht nachgewiesen.

Vergleichbare Erkrankungsmanifestation und -progression

Psoriasis ist eine chronische, immun-vermittelte, entzündliche Erkrankung der Haut mit einer genetischen Prädisposition. Psoriasis tritt in unterschiedlichen Erscheinungsbildern und Schweregraden auf. Die chronische Plaque-Psoriasis ist die häufigste Erscheinungsform der Erkrankung. Charakteristisch für die Plaque-Psoriasis sind gut abgegrenzte entzündete Stellen, sogenannte Plaques, die typischerweise gerötet und mit übermäßiger Schuppung assoziiert sind und vorwiegend an den Streckseiten der Extremitäten sowie auf der Kopfhaut, am Rumpf und im Gesicht auftreten. Man geht davon aus, dass die Ätiologie der Psoriasis auf einem Zusammenspiel zwischen genetischen und Umweltfaktoren, Infektionen sowie Einflüssen der Lebensführung basiert. Die grundlegende Symptomatik ist über alle Altersgruppen hinweg ähnlich. Somit ist die Erkrankungsmanifestation und -progression in der Population der Erwachsenen und der Population der Kinder und Jugendlichen vergleichbar.

Ein Zusatznutzen in der erwachsenen Population liegt vor

Mit Beschluss vom 17. August 2017 wurde vom G-BA ein Zusatznutzen für das Anwendungsgebiet „Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie in Frage kommen“ für folgende Populationen und entsprechende ZVT für Ixekizumab festgestellt:

- Population A:

Die ZVT für Ixekizumab zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie in Frage kommen, ist Fumarsäureester oder Ciclosporin oder Methotrexat oder Phototherapie.

In der Nutzenbewertung wurde die Studie RHBZ für die Feststellung des Zusatznutzens vorgelegt. In der Studie wurde die Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit von Ixekizumab gegenüber Fumarsäureester untersucht.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens:

Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen.

- Population B:

Die ZVT für Ixekizumab zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die auf andere systemische Therapien einschließlich Ciclosporin, Methotrexat oder PUVA nur unzureichend angesprochen haben, oder bei denen eine Kontraindikation oder Unverträglichkeit gegenüber solchen Therapien vorliegt, ist Adalimumab oder Infliximab oder Ustekinumab.

In der Nutzenbewertung wurde die Studie IXORA-S für die Feststellung des Zusatznutzens vorgelegt. In der Studie wurde die Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit von Ixekizumab gegenüber Ustekinumab untersucht.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens:

Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen.

Der hier vorgelegte Evidenztransfer fungiert als Basis für eine Übertragung des geringen Zusatznutzens von Ixekizumab gegenüber Ustekinumab von der erwachsenen Population (Population B) auf die pädiatrische Population.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie stimmt überein

Der G-BA hat am 27. Juni 2019 im Rahmen des Beratungsgespräches (Beratungsanforderung 2019-B-096) für die pädiatrische Population im vorliegenden Anwendungsgebiet den Wirkstoff Ustekinumab als mögliche ZVT festgelegt. Zum Zeitpunkt der Festlegung der ZVT konnten gemäß der Fachinformation Kinder und Jugendliche von 12-17 Jahren mit einer mittelschweren bis schweren Plaque-Psoriasis mit Ustekinumab behandelt werden. Für die erwachsene Population wurde Ustekinumab seitens des G-BA ebenfalls als ZVT festgelegt. Der Zusatznutzenbeschluss von 2017 zur erwachsenen Population wurde für die Teilpopulation B auf Basis der Studie IXORA-S getroffen, in der Ixekizumab gegenüber Ustekinumab untersucht wurde.

Vergleichbares klinisches Ansprechen (Wirksamkeit und Sicherheit)

Für die Untersuchung der Vergleichbarkeit des klinischen Ansprechens bei mit Ixekizumab behandelten Patienten, wird der direkte Vergleich der Wirkstoffe Ixekizumab und Ustekinumab aus der Studie IXORA-S herangezogen. Die Studie IXORA-S diente als Datenbasis für den Beschluss des G-BA für erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die auf andere systemische Therapien einschließlich Ciclosporin, Methotrexat oder PUVA nur unzureichend angesprochen haben, oder bei denen eine Kontraindikation oder Unverträglichkeit gegenüber solchen Therapien vorliegt. Da der Wirkstoff Ustekinumab vom G-BA sowohl für Kinder als auch für Erwachsene als ZVT festgelegt wurde, wurde die Teilpopulation B und somit die Studie IXORA-S für den Evidenztransfer berücksichtigt.

Die Vergleichbarkeit der Ixekizumab-Populationen der Studien IXORA-PEDS und IXORA-S wurde mittels Adjustierung ermöglicht, für welche die identischen Einschlusskriterien angewendet wurden.

Die demografischen und krankheitsspezifischen Charakteristika der nicht adjustierten IXORA-PEDS Population und der adjustierten IXORA-PEDS Population der Studie IXORA-PEDS sowie der adjustierten IXORA-S Population der Studie IXORA-S decken die vorgesehene Zielpopulation ab. Es konnten keine Einflussfaktoren ermittelt werden, die gegen eine Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext sprechen.

Die Endpunkte der beiden Studien wurden sowohl in der Ixekizumab-Population der Erwachsenen als auch bei den Kindern und Jugendlichen zu Woche 24 analysiert und vergleichbar operationalisiert, so dass sie eine Aussage hinsichtlich der Effektrichtung erlauben. Im Fall des Endpunktes NAPSI wurde die Operationalisierung des Endpunktes angepasst, um die Vergleichbarkeit zu gewährleisten.

Der Evidenztransfer basierte auf den Wirksamkeitsvariablen, die anhand der PASI-Reduktion (von $\geq 75\%$, $\geq 90\%$ und 100%), des Erreichens eines NAPSI Scores von 0 und des Erreichens eines (C)DLQI Scores von 0 oder 1 ermittelt wurden, sowie auf den Sicherheitsendpunkten.

Es wurden ausschließlich Endpunkte herangezogen, welche die Grundlage für den Beschluss zum Verfahren von Ixekizumab bei erwachsenen Patienten und damit für den attestierten Zusatznutzen in dieser Population bildeten.

Die im Rahmen des Evidenztransfers für die adjustierte adulte und adjustierte pädiatrische Population generierten Daten der Studien IXORA-S und IXORA-PEDS zeigen gleichgerichtete positive Effekte für die Endpunkte PASI-Reduktion (von $\geq 75\%$, $\geq 90\%$ und 100%), Erreichen eines NAPSI Scores von 0 sowie Erreichen eines (C)DLQI Scores von 0 oder 1. Die Ergebnisse der Untersuchungen zur Sicherheit lassen zudem darauf schließen, dass das Verträglichkeitsprofil für Kinder/Jugendliche und Erwachsene ähnlich ist und für beide Populationen eine gute Verträglichkeit besteht. Sowohl in der Studie IXORA-S als auch in der Studie IXORA-PEDS wurde keine bedeutsame Effektmodifikation durch das Alter beobachtet. Auch wenn der Evidenztransfer mit der Population der 12-17-jährigen Patienten durchgeführt wurde, lassen sich die Ergebnisse auf die Population der 6-11-Jährigen übertragen.

Die im Zuge des Evidenztransfers durchgeführten Analysen legen demzufolge den Schluss nahe, dass sich die Effekte von Ixekizumab zwischen Kindern/Jugendlichen und Erwachsenen nicht unterscheiden.

Die Ergebnisse der 12-Wochen-Analyse sowie die Langzeitsicherheitsdaten werden in diesem Dossier unterstützend dargestellt. Im IXE-Arm zeigen sich auch zu Woche 12 konsistente und positive Effekte bezüglich der Morbidität. Die Sicherheitsdaten zu Woche 12 sowie die Langzeitsicherheitsdaten belegen zudem die gute Verträglichkeit von Ixekizumab, welche ebenfalls bereits in der adulten Population nachgewiesen werden konnte.

Die für die Ableitung des Zusatznutzens von Ixekizumab vorgelegten Ergebnisse des Evidenztransfers werden demnach durch die guten Ergebnisse der 12-Wochen-Analyse und die gute Verträglichkeit in den Langzeitsicherheitsdaten noch zusätzlich gestützt.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Psoriasis ist eine chronische, immunvermittelte Erkrankung der Haut mit einer anerkannten genetischen Prädisposition. Neben den typischen Plaques leiden Psoriasis-Patienten an den mit der Erkrankung assoziierten Symptomen wie Juckreiz, erhöhter Sensibilität der Haut, Schmerzen und Blutungen. Damit einhergehend kann die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patienten erheblich beeinträchtigt sein.

Während für erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis verschiedene systemische Therapeutika zugelassen sind, besitzen konventionelle systemisch applizierte Arzneimittel wie Methotrexat oder Ciclosporin keine Zulassung für den Einsatz bei pädiatrischen Psoriasis-Patienten. Die Biologika Etanercept, Adalimumab sowie Ustekinumab sind in Deutschland hingegen für den Einsatz bei Kindern und Jugendlichen zugelassen. Die beiden erstgenannten Substanzen sind dem Wirkprinzip der Tumornekrosefaktor alpha (TNF- α)-Inhibition zugeordnet. Bei Ustekinumab handelt es sich um einen IL-12/23-Inhibitor. Die zugelassenen Biologika wurden im Gegensatz zu den konventionellen systemischen Medikamenten in RCT auf ihre Wirksamkeit und Verträglichkeit untersucht.

Ixekizumab (Taltz[®]) ist bereits seit April 2016 für die Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie in Frage kommen, zugelassen, d.h. es handelt sich um ein etabliertes Arzneimittel in der Behandlung adulter Psoriatiker. Ixekizumab greift sehr gezielt in die Pathogenese der Erkrankung ein. Dies wird deutlich, wenn man u.a. die Ergebnisse der pivotalen Zulassungs-Studien (UNCOVER-1, -2 und -3) zu Ixekizumab bei Erwachsenen mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie in Frage kommen, betrachtet.

Mit der Zulassung von Ixekizumab für die Behandlung der mittelschweren bis schweren Plaque-Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen steht dieser in der adulten Population bereits bewährte Wirkmechanismus jetzt auch für die pädiatrische Population zur Verfügung und das mit der IL-17 Inhibition verbundene Therapieziel einer PASI 90-Reduktion ist nun auch für Kinder und Jugendliche erreichbar. Dies ist vor dem Hintergrund der chronischen Natur der Erkrankung und der bei erwachsenen Patienten bei Langzeitanwendung beobachteten Wirkverluste und Unverträglichkeiten gegenüber bereits auf dem Markt befindlicher Therapeutika von Relevanz. In diesem Zusammenhang ist das Vorliegen von verschiedenen Behandlungsoptionen mit alternativen Wirkmechanismen oder anderen biochemischen/pharmakokinetischen Eigenschaften essenziell.

Mit Ixekizumab liegt eine Behandlungsalternative mit einem therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen für die hier relevante pädiatrische Zielpopulation vor. Die hohe Wirksamkeit und gute Verträglichkeit haben sich bereits der adulten Population etabliert. Ixekizumab erweitert

das Portfolio bestehender Therapien in der vorliegenden Indikation und trägt dazu bei, die Herausforderung der adäquaten Behandlung von Kindern und Jugendlichen zu erleichtern.

Der in diesem Nutzendossier dargestellte Evidenztransfer ermöglicht eine Übertragung des bereits zugesprochenen Zusatznutzens von Ixekizumab bei erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis auf die neu zugelassene Indikationserweiterung von Ixekizumab bei pädiatrischen Patienten. Die Ergebnisse legen nahe, dass die Effekte von Ixekizumab bei Erwachsenen und Kindern/Jugendlichen im Alter von 12-17 Jahren gleichgerichtet sind. Auf Basis der Erkenntnisse der Studien IXORA-PEDS und IXORA-S, dass das Alter keinen bedeutsamen Effektmodifikator darstellt, können die Ergebnisse auch auf die Population der 6-11-jährigen Patienten übertragen werden. Der Evidenztransfer wurde durchgeführt, da in der Zulassungsstudie IXORA-PEDS die Behandlung mit Etanercept im Referenzarm nur über einen Zeitraum von 12 Wochen aufrechterhalten wurde und auf dieser Basis allein keine Ableitung des Zusatznutzens gemäß den Anforderungen des G-BA erfolgen konnte.

Die Grundlage für den Evidenztransfer bilden die RCT IXORA-PEDS und IXORA-S, deren Ergebnisse ein niedriges Verzerrungspotenzial aufweisen und eine hohe qualitative Ergebnissicherheit liefern. Somit wird die Aussagekraft der beiden Studien als hoch eingestuft und der Evidenztransfer für eine valide Beurteilung des Zusatznutzens von Ixekizumab als geeignet angesehen.

Die Nutzenbewertung sowie die Ableitung des Zusatznutzens erfolgt anhand eines durchgeführten Evidenztransfers mit Hilfe patientenrelevanter Endpunkte zu den Zielgrößen Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie zur Sicherheit. Die hierdurch generierten Daten zeigen gleichgerichtete positive Effekte von Ixekizumab, so dass die Annahme getroffen werden kann, dass sich die Ergebnisse bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten nicht unterscheiden und die Übertragung der Evidenz angemessen ist.

Die Ähnlichkeit bzw. Übereinstimmung hinsichtlich der Pharmakologie, Erkrankungsmanifestation und -progression sowie des klinischen Ansprechens (Wirksamkeit und Sicherheit) ist gegeben und wurde in den vorgelegten Modulen 2 und 3B sowie in dem vorliegenden Modul 4B dargelegt. Das Vorliegen eines Zusatznutzens in der Population, von der aus eine Übertragung der Evidenz stattfinden soll, ebenso wie eine für beide Populationen identische ZVT bilden für den G-BA die Voraussetzungen für einen Evidenztransfer. Alle diese Kriterien wurden in diesem Verfahren erfüllt.

Zusammenfassend wird analog zu dem Beschluss von Ixekizumab in der vom G-BA definierten Teilpopulation „Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die auf andere systemische Therapien einschließlich Ciclosporin, Methotrexat oder PUVA nur unzureichend angesprochen haben, oder bei denen eine Kontraindikation oder Unverträglichkeit gegenüber solchen Therapien vorliegt“ auf Basis des Evidenztransfers ein Hinweis für einen geringen Zusatznutzen bei Kindern und Jugendlichen ab 6 Jahren in der vorliegenden Indikationserweiterung abgeleitet.

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.

Ziel des vorliegenden Moduls ist die Bewertung des Zusatznutzens von Ixekizumab (Intervention) zur Behandlung von mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen ab 6 Jahren mit mindestens 25 kg Körpergewicht, die für eine systemische Therapie in Frage kommen, im Vergleich zu der vom G-BA festgelegten ZVT.

Ein Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV zwischen dem pharmazeutischen Unternehmer (pU) und dem G-BA fand am 27. Juni 2019 statt (Beratungsanforderung 2019-B-096). Das Ergebnis des Beratungsgesprächs wurde seitens des G-BA in der finalen Niederschrift festgehalten. Der G-BA legte im Rahmen dieses Beratungsgesprächs Adalimumab, Etanercept oder Ustekinumab als ZVT fest [1].

Die vorliegende Nutzenbewertung wurde anhand patientenrelevanter Endpunkte zu den Zielgrößen Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie zur Sicherheit durchgeführt.

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

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

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

Das 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 herangezogen werden können. In Tabelle 4-2 sind diese nachfolgend dargestellt.

Tabelle 4-2: Prädefinierte Ein- und Ausschlusskriterien

Parameter	Einschlusskriterien	E	Ausschlusskriterien	A
Patientenpopulation	<ul style="list-style-type: none"> Kinder und Jugendliche ab 6 Jahren mit mindestens 25 kg Körpergewicht mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie in Frage kommen 	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"> Abweichende Intervention 	2
Zweckmäßige Vergleichstherapie	<ul style="list-style-type: none"> Adalimumab, Etanercept oder Ustekinumab gemäß Zulassung 	3	<ul style="list-style-type: none"> Abweichende Vergleichstherapie 	3
Endpunkte	Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt zu: <ul style="list-style-type: none"> Mortalität Morbidität Gesundheitsbezogene Lebensqualität Sicherheit und Verträglichkeit 	4	<ul style="list-style-type: none"> Keine patientenrelevanten Endpunkte dargestellt 	4
Studientypen	RCT	5	<ul style="list-style-type: none"> Meta-Analysen Case Reports Observational Studies Nicht randomisierte Studien Nicht kontrollierte Studien 	5

Parameter	Einschlusskriterien	E	Ausschlusskriterien	A
Behandlungsdauer	Mindestens 24 Wochen	6	<ul style="list-style-type: none"> Studien mit einer Behandlungsdauer 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 Registereinträge ohne berichtete Ergebnisse 	7
Studienstatus	Abgeschlossene oder laufende Studie mit vorliegenden Ergebnissen	8	<ul style="list-style-type: none"> Rekrutierende Studie oder abgeschlossene oder laufende Studie ohne verfügbare Ergebnisse 	8
Abkürzungen: CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)				

Patientenpopulation (Indikation)

Für die frühe Nutzenbewertung wurden im Einklang mit dem Wortlaut des Zulassungstexts nur solche Studien als geeignet angesehen, deren Patientenpopulation Kinder und Jugendliche ab 6 Jahren mit mindestens 25 kg Körpergewicht mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie in Frage kommen, umfasste [2].

Intervention

Für die frühe Nutzenbewertung wurden nur solche Studien als geeignet angesehen, in denen Ixekizumab gemäß den Angaben in der Fachinformation verabreicht wurde [2].

Vergleichstherapie

Im Rahmen des Beratungsgesprächs gemäß § 8 Absatz 1 AM-NutzenV am 27. Juni 2019 wurden Adalimumab, Etanercept oder Ustekinumab als ZVT festgelegt [1].

Zielgrößen/Endpunkte

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 [3].

Für die vorliegende Nutzenbewertung wurden Endpunkte herangezogen, welche diesen Kriterien entsprechen und die Anforderungen an das Kriterium der Patientenrelevanz erfüllen. Es wurden folglich nur solche Studien berücksichtigt, welche Ergebnisse bzgl. mindestens eines patientenrelevanten Endpunkts zu den Zielgrößen Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie zur Sicherheit berichten. Diese Endpunkte werden in Abschnitt 4.2.5.2 näher spezifiziert.

Studientyp (Design)

Unter der Voraussetzung einer methodisch adäquaten Planung und einer qualitativ adäquaten Durchführung liefern RCT bei der Bewertung medikamentöser und nichtmedikamentöser Interventionen Ergebnisse mit der höchsten Ergebnissicherheit. Gemäß IQWiG Methodenpapier bilden RCT den Goldstandard bei der Bewertung medikamentöser und nichtmedikamentöser Interventionen [4]. In der vorliegenden Nutzenbewertung wurden deshalb nur Studien dieses Typs berücksichtigt.

Behandlungsdauer

Die Behandlungsdauer der einzuschließenden Studien wurde unabhängig von der Prüfmedikation auf mindestens 24 Wochen festgelegt.

Publikationstyp

Publikationen, die keine hinreichenden Informationen lieferten, wurden für die frühe Nutzenbewertung ausgeschlossen.

Studienstatus

Laufende und abgeschlossene Studien, für die keine Ergebnisse vorlagen, sowie rekrutierende und frühzeitig abgebrochene Studien wurden für die Bewertung des medizinischen Zusatznutzens nicht berücksichtigt.

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 folgenden Datenbanken durchgeführt:

- MEDLINE®
- EMBASE®
- 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. 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 RCT 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 clinicaltrials.gov, ICTRP, EU-CTR, das Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency sowie das AMIS. Die Suchstrategie richtete sich nach der Syntax und den Optionen der jeweiligen Suchoberfläche. Pro Register wurden folgende Suchbegriffe verwendet:

- Ixekizumab OR Ly2439821 OR Ly-2439821 OR Taltz.

Eine komplette Suche wurde am 25.05.2020 durchgeführt. Die jeweiligen Suchstrategien sind in Anhang 4-B dokumentiert.

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

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

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 Homepage des G-BA wurde zu den für diese Nutzenbewertung relevanten Studien mit dem Wirkstoff Ixekizumab eine Suche gemäß den Anforderungen des G-BA durchgeführt.

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 des Standardvorgehens 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 Tabelle 4-2). Treffer, die bereits an dieser Stelle eine eindeutige Verletzung eines oder mehrerer der Einschlusskriterien erkennen ließen, wurden im ersten Selektionsschritt ohne weitere Dokumentation der Gründe für ihre Exklusion ausgeschlossen (Vorselektion).

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

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

Zur Bewertung der Aussagekraft der im Dossier vorgelegten Nachweise sollen Verzerrungsaspekte der Ergebnisse für jede eingeschlossene Studie beschrieben werden, und zwar separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt. Dazu sollen insbesondere folgende endpunktübergreifende (A) und endpunktspezifische (B) Aspekte systematisch extrahiert werden (zur weiteren Erläuterung der einzelnen Aspekte siehe Bewertungsbogen in Anhang 4-F):

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

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

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

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

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

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

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

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ soll nicht zum Ausschluss der Daten führen. Die Klassifizierung soll vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und der Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise dienen.

Für nicht randomisierte Studien können für solche Diskussionen einzelne Verzerrungsaspekte herangezogen werden.

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

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

Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene:

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

Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene:

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

Gemäß Verfo wird das Verzerrungspotenzial als niedrig oder hoch eingestuft [3]. Ein niedriges Verzerrungspotenzial liegt dann vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Unter einer relevanten Verzerrung ist zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern.

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

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

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.

Für das vorliegende Modul 4B wurden die Studien IXORA-PEDS und IXORA-S identifiziert. Die Beschreibung des Designs und der Methodik erfolgte auf Basis der Angaben der SAP, der CSP und CSR sowie weiterführender Analysen [5-12].

Eine detaillierte Auflistung der in diesem Dossier dargestellten Analysen, der Charakteristika der Subpopulationen und ihrer im Folgenden verwendeten Bezeichnungen sowie ihrer Relevanz für die Ableitung des Zusatznutzens befindet sich in Tabelle 4-3.

Informationen hinsichtlich des Studiendesigns und der Ergebnisse wurden extrahiert und in den vorgesehenen Tabellen und Modulen des Dossiers dokumentiert. Die Bewertung erfolgte anhand der CONSORT-Statements (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart). Diese befinden sich im Anhang 4-E.

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.

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

Tabelle 4-3: Übersicht der dargestellten Analysen und Subpopulationen einschließlich ihrer Relevanz für die Ableitung des Zusatznutzens

	Evidenztransfer		IXORA-PEDS ETN-Addendum	IXORA-PEDS Langzeit-Sicherheit
	IXORA-PEDS (adjustiert auf IXORA-S)	IXORA-S (adjustiert auf IXORA-PEDS)		
Relevanz für die Bewertung des Zusatznutzens	Ja	Ja	Nein ^a	Nein ^a
Analysen erlauben Aussagen zu	Evidenztransfer ^b (Wirksamkeit und Sicherheit)	Evidenztransfer ^b (Wirksamkeit und Sicherheit)	Vergleich IXE vs. ETN ^b (Wirksamkeit und Sicherheit)	Langzeit-Sicherheit IXE ^b
Subpopulation	Patienten, die initial auf IXE randomisiert wurden ^c , plus zusätzliche Adjustierung: <ul style="list-style-type: none"> • ≥ 12 Jahre zu Baseline und randomisiert auf IXE Q4W 80 mg (> 50 kg) • ≥ 1 vorherige systemische Therapie (inklusive Ciclosporin, Methotrexat, oder Phototherapie) • nicht zuvor mit Ustekinumab (UST) behandelt 	ITT Population bzw. Safety Population, plus zusätzliche Adjustierung: <ul style="list-style-type: none"> • PASI score ≥ 12, UND sPGA ≥ 3, UND ≥ 10% betroffene Körperoberfläche zu Baseline • nicht zuvor mit ETN behandelt 	ETN-Addendum	Patienten, die mindestens eine Dosis IXE erhielten
Relevante Populationscharakteristika	-	-	<ul style="list-style-type: none"> • Länder, in denen ETN zugelassen ist • schwere Psoriasis (PASI-Wert ≥ 20 oder sPGA ≥ 4) 	-
Grundlage der Analyse	48-Wochen-Datenbankschluss	24-Wochen-Datenbankschluss	12-Wochen-Datenbankschluss	48-Wochen-Datenbankschluss
Zeitraumen	24 Wochen (Periode 2, 3)	24 Wochen	12 Wochen (Periode 2)	Perioden 2, 3, 4

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

	Evidenztransfer		IXORA-PEDS ETN-Addendum	IXORA-PEDS Langzeit-Sicherheit
	IXORA-PEDS (adjustiert auf IXORA-S)	IXORA-S (adjustiert auf IXORA-PEDS)		
Behandlungsarm(e)	IXE (adjustiert)	IXE (adjustiert) UST (adjustiert)	IXE, ETN, (PBO)	All IXE (IXE/IXE, ETN/IXE, PBO/IXE)
Analysepopulation(en)	Adjustierte IXORA-PEDS Population N = 36	Adjustierte IXORA-S Population: IXE (adj): N = 105 UST (adj): N = 131	ETN-ITT Population (N = 87): IXE (N = 38) ETN (N = 30) [PBO (N = 19)] ETN-Safety Population: identisch zu ETN-ITT	Langzeit-Safety Population (N = 196): IXE/IXE (N = 115) ETN/IXE (N = 28) PBO/IXE (N = 53)
Spezielle Analysepopulationen für bestimmte Endpunkte	Adjustierte IXORA-PEDS Population [NAPSI Population]	Adjustierte IXORA-S Population [NAPSI Population]	ETN-NAPSI Population ETN-Itch NRS Population	-
Wesentliche Analysemethoden ^b	Rein deskriptiv Binäre Endpunkte: n, N, (%), 95% KI	Rein deskriptiv Binäre Endpunkte: n, N, (%), 95% KI	Komparativ Binäre Endpunkte: RR, OR, RD, Fisher's Exact Test Stetige Endpunkte: MMRM Subgruppenanalysen Binäre Endpunkte: logistische Regression Stetige Endpunkte: MMRM	Rein deskriptiv Expositionsbereinigte Inzidenzraten, 95% KI
Wo sind die Ergebnisse im Nutzendossier zu finden?	Siehe Abschnitt 4.3.2.3.3	Siehe Abschnitt 4.3.2.3.3 und Anhang 4-I	Siehe Abschnitt 4.3.1.3	Siehe Abschnitt 4.3.1.3.4
Abkürzungen: ETN: Etanercept; ETN-ITT: Etanercept-Intention to Treat; IXE: Ixekizumab; kg: Kilogramm; KI: Konfidenzintervall; mg: Milligramm; MMRM: Mixed Model of Repeated Measures; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; OR: Odds Ratio; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; PBO: Placebo; Q4W: einmal alle 4 Wochen; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; sPGA: static Physician Global Assessment; UST: Ustekinumab.				
^a supportive Analyse/Darstellung				

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

	Evidenztransfer		IXORA-PEDS ETN-Addendum	IXORA-PEDS Langzeit-Sicherheit
	IXORA-PEDS (adjustiert auf IXORA-S)	IXORA-S (adjustiert auf IXORA-PEDS)		
^b die Mehrzahl der Analysen erfolgte post hoc ^c Siehe Tabelle 4-68				

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.

Die Studie IXORA-S wird in Abschnitt 4.3.2.3 identifiziert und beschrieben. Folgender Abschnitt bezieht sich nur auf die Studie IXORA-PEDS.

Patientencharakteristika

Die identifizierte Studie IXORA-PEDS wird im Folgenden bezüglich Dauer, Patientenfluss, Ort und Zeitraum der Durchführung sowie der primären und sekundären Endpunkte beschrieben. Zur Charakterisierung der untersuchten Patientenpopulationen wurden sowohl demografische als auch krankheitsspezifische Daten betrachtet.

Demografische Daten:

- Alter
- Geschlecht
- Ethnische Zugehörigkeit
- Geografische Region
- Gewicht

- Body Mass Index

Krankheitsspezifische Daten:

- Zeit seit Diagnose der Psoriasis
- Alter zum Zeitpunkt der Diagnose
- PASI Score zu Baseline
- NAPSI Score zu Baseline
- Juckreiz NRS Score zu Baseline
- (C)DLQI Total Score zu Baseline
- Vorbehandlung mit systemischer Therapie
- Anzahl der systemischen Psoriasis-Vorbehandlungen mit und ohne Biologika
- Vorbehandlung mit Phototherapie

Patientenrelevante Endpunkte

In der Zulassungsstudie IXORA-PEDS wurde die doppelblinde Behandlungsperiode sowie die Behandlung mit Etanercept im Referenzarm über einen Zeitraum von 12 Wochen aufrechterhalten. Das vorliegende Studiendesign wurde in Einklang mit der EMA-Richtlinie „Guideline on clinical investigation of medicinal products indicated for the treatment of psoriasis“ für adulte Patienten und in Abstimmung mit den regulatorischen Behörden entwickelt. In der EMA-Richtlinie wird für erwachsene Patienten eine Behandlungsdauer von 8–12 Wochen als allgemein angemessen erachtet, um die Wirksamkeit des Arzneimittels zu belegen. Spezielle Empfehlungen für die pädiatrische Population liegen nicht vor [13].

Tabelle 4-4 zeigt die für die 12-Wochen Analyse betrachteten patientenrelevanten Endpunkte zu den Zielgrößen Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie zur Sicherheit. Die patientenrelevanten Endpunkte, die im Zuge des Evidenztransfers für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogen wurden, sind in Tabelle 4-72 aufgelistet.

Tabelle 4-4: Matrix der patientenrelevanten Endpunkte für die 12-Wochen-Analyse der RCT IXORA-PEDS mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Messinstrument Endpunkt (Operationalisierung)	IXORA-PEDS
Mortalität	
Gesamtmortalität	•
Morbidität	
Psoriasis Area and Severity Index (PASI)	
Veränderung des PASI Scores von Baseline bis Woche 12	•

Messinstrument	IXORA-PEDS
Endpunkt (Operationalisierung)	
Anteil der Patienten mit einer PASI-Reduktion von $\geq 75\%$, $\geq 90\%$ und 100% in Woche 12	•
Juckreiz Numeric Rating Scale (NRS)	
<i>Veränderung des NRS Scores für Juckreiz von Baseline bis Woche 12</i>	•
Anteil der Patienten mit einer Reduktion des NRS Scores für Juckreiz um ≥ 4 Punkte in Woche 12	•
Binäre Fragen zur Psoriasislokalisation	
Anteil der Patienten mit Erreichen einer Erscheinungsfreiheit von Psoriasis im Gesicht in Woche 12	•
Anteil der Patienten mit Erreichen einer Erscheinungsfreiheit von Psoriasis im Achselbereich in Woche 12	•
Anteil der Patienten mit Erreichen einer Erscheinungsfreiheit von Psoriasis im Genitalbereich in Woche 12	•
Anteil der Patienten mit Erreichen einer Erscheinungsfreiheit von Psoriasis im Perianalbereich in Woche 12	•
Nail Psoriasis Severity Index (NAPSI)	
<i>Veränderung des NAPSI Scores für psoriatische Nagelbeteiligung von Baseline bis Woche 12</i>	•
Anteil der Patienten mit Erreichen eines NAPSI Scores von 0 für psoriatische Nagelbeteiligung in Woche 12	•
Patient's Global Assessment of Disease Severity (PatGA)	
<i>Veränderung des PatGA Scores von Baseline bis Woche 12</i>	•
Anteil der Patienten mit Erreichen eines PatGA Scores von 0 oder 1 in Woche 12	•
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	
(Children's) Dermatology Life Quality Index ([C]DLQI)	
<i>Veränderung des (C)DLQI Scores für krankheitsspezifische gesundheitsbezogene Lebensqualität von Baseline bis Woche 12</i>	•
Anteil der Patienten mit nicht oder kaum beeinträchtigter krankheitsspezifischer gesundheitsbezogener Lebensqualität ([C]DLQI Score von 0 oder 1) in Woche 12	•
Sicherheit	
Unerwünschte Ereignisse (UE)	
Anteil der Patienten mit UE bis Woche 12	•
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)	
Anteil der Patienten mit SUE bis Woche 12	•
Therapieabbrüche aufgrund von UE	
Anteil der Patienten mit Therapieabbruch aufgrund von UE bis Woche 12	•
UE von besonderem Interesse (AESI)	
Anteil der Patienten mit AESI bis Woche 12	•
Abkürzungen: AESI: Adverse Event of Special Interest (unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse); (C)DLQI: (Children's) Dermatology Life Quality Index; NAPSI: Nail Psoriasis Severity	

Messinstrument	IXORA-PEDS
Endpunkt (Operationalisierung)	
Index; NRS: Numeric Rating Scale; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; PatGA: Patient's Global Assessment of Disease Severity; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis.	
Endpunkte in kursiver Schriftart wurden unterstützend herangezogen.	

Mortalität

Die Gesamtmortalität ist sowohl durch den G-BA als auch das IQWiG als patientenrelevanter Endpunkt bei der Nutzenbewertung medikamentöser Interventionen anerkannt [4].

In der Studie IXORA-PEDS bildet die Gesamtmortalität die Todesfälle jeglicher Ursache ab, welche ab dem Zeitpunkt der Randomisierung berichtet wurden. Diese wurden über den Studienzeitraum im Rahmen der Sicherheitsanalysen in der Safety Population dokumentiert.

Morbidität

Psoriasis Area and Severity Index (PASI)

Endpunkte zum PASI wurden bereits im ersten Verfahren von Ixekizumab bei erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie in Frage kommen, vom G-BA als patientenrelevant anerkannt [14]. Die Patientenrelevanz dieses Endpunktes wurde im Rahmen des Beratungsgesprächs mit dem G-BA auch für Kinder und Jugendliche bestätigt [1].

Der PASI ist ein Instrument zur Quantifizierung der Ausdehnung und des Schweregrades der Psoriasis; die Änderung des PASI über die Zeit dient zudem der Bestimmung des Behandlungserfolges. Der PASI ist das am häufigsten eingesetzte, allgemein anerkannte, validierte, klinische Messinstrument zur Erfassung des Schweregrades der Psoriasis-Erkrankung und wird durch den Prüfarzt bzw. behandelnden Dermatologen erhoben. Er stellt den Goldstandard in klinischen Studien dar [13].

Der PASI kombiniert die Ausprägung (Intensität) der drei Plaque-Merkmale Rötung, Plaque-Dicke und Schuppung mit der Ausdehnung der von diesen Merkmalen betroffenen Körperoberflächen, jeweils separat nach vier anatomischen Regionen, d.h. Kopf/Hals, Arme, Rumpf und Beine [5].

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

Die erhobenen Einzelscores werden wie folgt zum PASI Score verrechnet:

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

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

Der Definitionsbereich des PASI Scores reicht von 0 bis 72, wobei ein höherer Wert mit einem schwereren Krankheitsbild assoziiert ist [15; 16].

Bislang existieren keine allgemein akzeptierten Definitionen für die Bewertung des Psoriasis-Schweregrades. Weltweit werden der PASI oder die betroffene Körperoberfläche (Body Surface Area, BSA) als Hauptkriterium für die Schweregradeinteilung herangezogen, auch wenn sich die Schwellenwerte zum Teil länderabhängig unterscheiden. Sowohl für Kinder und Jugendliche als auch für Erwachsene wird in den entsprechenden Leitlinien ein Schwellenwert von 10 für den PASI bzw. BSA zur Abgrenzung der leichten von der mittelschweren bis schweren Psoriasis verwendet [17; 18]. Eine Differenzierung innerhalb der mittelschweren bis schweren Psoriasis wird in der medizinischen Versorgung normalerweise nicht vorgenommen, kann aber für wissenschaftliche Fragestellungen im Rahmen klinischer Studien eine Rolle spielen. Hier wird häufig ein PASI Score von 20 als Schwellenwert für die Einordnung als schwere Psoriasis zugrunde gelegt [13; 19; 20].

Im Hinblick auf Therapieziele für die Behandlung von erwachsenen Psoriatikern gab ein europäisches Konsenspapier an, dass nach der Induktionsphase der Therapie (d.h. nach 16 bis 24 Wochen) die Reduktion des PASI Scores bei mindestens 75% liegen sollte (dies entspricht einem PASI 75-Ansprechen), um die Therapie fortzuführen. Liegt die Reduktion des PASI Scores zwischen 50 und 75% und weist der Patient gleichzeitig eine gute Lebensqualität auf ($DLQI \leq 5$), so kann die Therapie gemäß des Konsenspapiers ebenfalls fortgeführt werden [21]. Diese Behandlungsziele lassen sich laut der deutschen Konsens-Leitlinie zur Therapie der Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen auch auf die Behandlung von pädiatrischen Patienten mit der Erkrankung anwenden, wobei der Fragebogen DLQI in der Altersgruppe der unter 17-Jährigen durch den CDLQI ersetzt werden muss [18].

Seit der Markteinführung der IL-17A Inhibitoren kann eine PASI 90-Reduktion, welche einen signifikant höheren Einfluss auf die Verbesserung der Lebensqualität hat als eine

PASI 75-Reduktion, für die Mehrzahl der erwachsenen Patienten und künftig auch für Kinder und Jugendliche in der klinischen Praxis als neues Therapieziel gesehen werden [22].

Juckreiz Numeric Rating Scale (NRS)

Endpunkte zur dermalen Symptomatik, zu der auch der Juckreiz zu zählen ist, wurden bereits im ersten Verfahren von Ixekizumab bei erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie in Frage kommen, vom G-BA als patientenrelevant anerkannt [14]. Die Patientenrelevanz einer Änderung von Einzel- und/oder Begleitsymptomen wie dem Juckreiz wurde vom G-BA im Rahmen der Beratung zur Indikationserweiterung auch für Kinder und Jugendliche bestätigt [1].

Die Juckreiz NRS ist ein validiertes, zuverlässiges und sensitives Messinstrument zur Selbstbeurteilung des Juckreizes durch den Patienten [23]. Die Patienten geben durch Einkreisen eines ganzzahligen Wertes auf einer horizontalen NRS von 0 (kein Juckreiz) bis 10 (schlimmster vorstellbarer Juckreiz) den stärksten Juckreiz der letzten 24 Stunden an. Eine niedrige Punktzahl spiegelt dementsprechend einen leichten Juckreiz wider. Eine Reduktion um mindestens vier Punkte (≥ 4 Punkte; Minimal Important Difference [MID]) auf der Juckreiz NRS wird in der Literatur als klinisch relevante Verringerung des Juckreizes beschrieben [23].

Die Psoriasis-Erkrankung ist oft mit Juckreiz verbunden [24; 25]. Mehr als zwei Drittel der Patienten leiden unter diesem Symptom [26]. Juckreiz, sichtbare Psoriasis-Läsionen (z.B. im Gesicht) und Probleme mit der Durchführung der Therapie haben die größten Effekte auf die Lebensqualität. Kinder und Jugendliche, die an Psoriasis erkrankt sind, haben im Allgemeinen eine schlechtere Lebensqualität als gesunde Gleichaltrige [27].

Binäre Fragen zur Psoriasislokalisation

Endpunkte zu den von Psoriasis betroffenen Körperregionen wurden bereits im ersten Verfahren von Ixekizumab bei erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie in Frage kommen, vom G-BA als patientenrelevant anerkannt [14]. Für die Patientenrelevanz des Endpunktes ist es unerheblich, ob die Population erwachsene oder pädiatrische Patienten umfasst. Daher bestätigte der G-BA in dem stattgefundenen Beratungsgespräch auch für Kinder und Jugendliche, dass der Anteil der betroffenen Körperoberfläche als patientenrelevant angesehen wird [1].

Die Lokalisation der Psoriasis wurde mittels einer binären Frage (Körperregion betroffen - ja/nein) erhoben. Zu den untersuchten Psoriasislokalisationen gehörten die Regionen Gesicht, Nägel, Achsel sowie Genital- und Perianalbereich. Eine Verbesserung wurde festgestellt, wenn zu Baseline mit „ja“ geantwortet wurde und bei der Analyse-relevanten Visite mit „nein“.

Bei pädiatrischen Patienten sind das Gesicht und die Nägel die am häufigsten betroffenen Körperstellen [27; 28]. Eine bestehende Psoriasis in diesen sichtbaren Bereichen ist für die jungen Patienten von besonderer Bedeutung, da der Befall dieser Körperregionen ein hohes Potenzial für Stigmatisierung und/oder psychologischen Dysstress birgt. Ein Befall von markanten bzw. problematischen Körperregionen wie Gesicht, Nägel oder Genitalien kann eine

Einstufung in eine mittelschwere bis schwere Form der Psoriasis bedeuten, auch wenn die betroffene Hautoberfläche unterhalb der oben genannten Schwellenwerte liegt [21].

Nail Psoriasis Severity Index (NAPSI)

Endpunkte zu Begleitsymptomen, zu denen auch die psoriatische Nagelbeteiligung zu zählen ist, werden vom G-BA sowohl für erwachsene Patienten [14] als auch für pädiatrische Patienten [1] als patientenrelevant anerkannt.

Der NAPSI ist ein etablierter verlässlicher und objektiver klinischer Score zur qualifizierenden und quantifizierbaren Bewertung der Nagel-Psoriasis durch den Prüfarzt. Mit Hilfe des NAPSI werden sowohl der Nagelbefall in seiner gesamten Ausdehnung als auch die spezifische Lokalisation an den einzelnen Finger- und Fußnägeln erfasst [29].

Nagelmatrix und Nagelbett werden mittels imaginärer längs- und querverlaufender Linien in je vier Quadranten unterteilt. Die vorhandenen Läsionen von Nagelmatrix bzw. Nagelbett werden getrennt bewertet, wobei die Quantifizierung anhand eines Punktesystems erfolgt. Falls keine Läsionen im betreffenden Quadranten vorliegen, beträgt der Einzel-Score 0 Punkte (nicht vorhanden), im Fall einer Läsion 1 Punkt. Jeder Nagel kann somit maximal acht Punkte zur Gesamtpunktzahl beitragen (0–4 Punkte für die Beurteilung der Nagelmatrix sowie 0–4 Punkte für die Beurteilung des Nagelbetts). Der Wertebereich des NAPSI für die Bewertung der Finger- und Fußnägel bewegt sich folglich zwischen 0 Punkten und 160 Punkten. Dabei spiegeln niedrigere Werte eine geringere Ausprägung wider [29].

Gerade bei pädiatrischen Patienten gehören die Nägel und das Gesicht zu den am häufigsten betroffenen Körperstellen [27; 28]. Nagel-Psoriasis wird bei etwa einem Drittel der Kinder und Jugendlichen beobachtet. Der Befall der Nägel geht mit einem erhöhten Risiko für eine spätere Psoriasis-Arthritis der Finger- und Zehengelenke einher [18]. Die Manifestation der Psoriasis an sichtbaren Körperregionen wie den Nägeln stellt eine besondere Belastung dar, welche die Lebensqualität beträchtlich vermindern kann [30]. Die Region gilt zudem in der Therapie der Psoriasis als schwerer behandelbar [31]. Mehr als die Hälfte aller betroffenen Patienten empfindet den Nagelbefall als schmerzhaft. Auch fühlen sich viele Patienten durch die Nageldeformationen in ihren Alltagsaktivitäten stark eingeschränkt [32].

Patient's Global Assessment of Disease Severity (PatGA)

Das Patient's Global Assessment of Disease Severity (PatGA) ist ein Messinstrument zur Selbstbeurteilung des Schweregrades der Psoriasis, welcher anhand einer numerischen Skala (NRS) von 0 (keine Psoriasis) bis 5 (schlimmste jemals erfasste/aufgetretene Psoriasis) erfasst wird. Es wird eine Frage gestellt, die sich auf alle Domänen der Erkrankung bezieht.

Beim Endpunkt handelt es sich um ein von der EMA anerkanntes und in deren Leitlinie „Guideline on Clinical Investigation of Medicinal Products Indicated for the Treatment of Psoriasis“ empfohlenes Messinstrument [13].

Die Patientenrelevanz des Endpunkts wurde bereits im Verfahren von Ixekizumab in der Indikation Psoriasis-Arthritis durch den G-BA anerkannt [33].

Ein PatGA Score von 0 oder 1 beschreibt eine nicht oder kaum vorliegende Beeinträchtigung durch die Schwere der Erkrankung. Dies ist das angestrebte Therapieziel bei einer Behandlung der Psoriasis und stellt ein optimales Ergebnis der Therapie dar.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität werden vom G-BA als patientenrelevant anerkannt [14]. Laut G-BA gilt dies auch für Kinder und Jugendliche und die Verwendung sowohl eines krankheitsspezifischen (z.B. DLQI) als auch eines generischen Fragebogens zur Lebensqualität wurde im Rahmen des Beratungsgesprächs empfohlen [1].

Zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität werden zum einen generische, indikationsunabhängige und zum anderen krankheitsspezifische Messinstrumente verwendet. Die Lebensqualität lässt Rückschlüsse auf den Nutzen medizinischer Interventionen aus der Sicht des Patienten zu. In dem vorliegenden Dossier wird die gesundheitsbezogene Lebensqualität mit Hilfe der krankheitsspezifischen gesundheitsbezogenen Fragebögen Dermatology Life Quality Index (DLQI) und Children's Dermatology Life Quality Index (CDLQI) bewertet.

(Children's) Dermatology Life Quality Index ([C]DLQI)

Der DLQI und der CDLQI sind patientenberichtete Fragebögen zur Erhebung der Lebensqualität [34; 35]. Sie umfassen zehn vergleichbare Fragen zu folgenden Subskalen: Symptome und Gefühle, tägliche Aktivitäten (nur beim DLQI), Freizeit, Arbeit/Schule bzw. Schule/Ferien, persönliche Beziehungen, Schlaf (nur beim CDLQI) und Behandlung. Der DLQI wird von Patienten ab 17 Jahren ausgefüllt. Der CDLQI wird von Patienten im Alter von 6 bis 16 Jahren ausgefüllt.

Als Antwortmöglichkeiten in Hinblick darauf, wie stark die Erkrankung die Lebensqualität beeinträchtigt, stehen dabei folgende Optionen zur Verfügung: „überhaupt nicht“ (= 0 Punkte), „ein wenig“ (= 1 Punkt), „ziemlich“ (= 2 Punkte) und „sehr“ (= 3 Punkte). Eine unbeantwortete bzw. mit „nicht zutreffend“ beantwortete Frage resultiert in einer Bewertung von 0 Punkten. Der Total Score berechnet sich durch die Aufsummierung der in jeder Domäne erzielten Punkte und kann Werte zwischen 0 Punkten und 30 Punkten annehmen. Je höher die errechnete Punktzahl, desto stärker ist die Lebensqualität beeinträchtigt.

Beide Fragebögen wurden in mehreren Studien validiert [36-38].

Der DLQI Fragebogen wurde bereits im ersten Verfahren von Ixekizumab bei erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie in Frage kommen, vom G-BA als patientenrelevant anerkannt [14]. Im Verfahren zu Dupilumab bestätigte das IQWiG die Analogie der Fragebögen CDLQI und DLQI [39].

Als optimales Therapieziel ist ein (C)DLQI Total Score von 0 oder 1 anzustreben. Dieses Ergebnis ist indikativ für eine nicht (mehr) oder kaum beeinträchtigte Lebensqualität durch die Hauterkrankung anzusehen [40; 41].

Sicherheit

Die Patientenrelevanz von Sicherheitsendpunkten ist seitens IQWiG und G-BA anerkannt. Zudem fordert der G-BA die Darstellung der Sicherheitsendpunkte in seiner Niederschrift zum Beratungsgespräch, um eine Nutzen-Schaden-Abwägung vorzunehmen [1].

Ein UE wird definiert als jedes auftretende, nicht beabsichtigte Ereignis oder jedwede Verschlechterung eines existierenden medizinischen Zustands eines Patienten nach Unterzeichnung der Einverständniserklärung; ein solches UE steht nicht zwangsweise in kausalem Zusammenhang mit dem Arzneimittel. Ein UE kann daher jegliches unbeabsichtigte und unerwartete Anzeichen (z.B. abnormale Laborwerte), Symptom oder eine vorübergehende Erkrankung in Verbindung mit der Anwendung eines zugelassenen oder in der Prüfung befindlichen Arzneimittels sein, unabhängig davon, ob ein Zusammenhang mit dem Arzneimittel besteht [7-9].

UE wurden mittels der letzten Version des Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA; Version 22.0) klassifiziert. Die Anzahl und der Anteil der Patienten, bei denen ein Ereignis aufgetreten ist, werden entsprechend ihrer Behandlung dargestellt.

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

Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE)

Ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE) wurde definiert als jegliches unerwünschtes Ereignis der Studie, 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 medizinisches Ereignis, das vom Prüfarzt aus jeglichem Grund als relevant betrachtet wurde;
- ein wichtiges medizinisches Ereignis, das nicht unmittelbar lebensbedrohlich war oder zum Tod oder zu einer Hospitalisierung führte, aber den Patienten zu gefährden vermochte oder eine Maßnahme erforderte, um eines der obigen Ereignisse zu verhindern.

Therapieabbrüche aufgrund von UE

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

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (AESI)

In der vorliegenden Nutzenbewertung werden die folgenden durch das Studienprotokoll präspezifizierten AESI ausgewertet:

- Hepatische Ereignisse
- Zytopenien
- Infektionen
- Allergische Reaktionen/Überempfindlichkeiten
- Reaktionen an der Injektionsstelle
- Malignitäten
- Depressionen
- Chronisch entzündliche Darmerkrankungen
- Interstitielle Lungenerkrankungen

Zusätzlich sind im Studienprotokoll die AESI „Immunogenität“ und „Zerebrokardiovaskuläre Ereignisse“ aufgelistet, nicht jedoch im Studienbericht oder statistischen Analyseplan [9-11]. Diese Analysen wurden nicht durchgeführt und werden nicht im Dossier dargestellt.

Statistische Auswertung

1. Relevante Analysen für die Bewertung des Zusatznutzens: Evidenztransfer auf der Basis speziell adjustierter Daten der Studien IXORA-PEDS und IXORA-S (24 Wochen)

Die Analyse der für die Bewertung des Zusatznutzens relevanten Endpunkte (es handelt sich nur um binäre Variablen) erfolgte für beide Studien rein deskriptiv. Es werden folgende Ergebnisse tabellarisch und graphisch im Dossier dargestellt: Gesamtzahl der Patienten (gegebenenfalls pro Behandlungsarm), Anzahlen und Anteile (in Prozent) der Patienten mit dem jeweiligen Ereignis, sowie dazugehörige 95%-Konfidenzintervalle. Für Wirksamkeits-

und Lebensqualitätsparameter wurden fehlende Werte mittels Non-Responder Imputation (NRI) ersetzt.

2. Zusätzliche, supportiv dargestellte Analysen: Vergleich von Ixekizumab und Etanercept auf der Basis des ETN-Addendums der IXORA-PEDS Studie (12 Wochen)

Die statistische Analyse der kontinuierlichen Variablen folgte dem im SAP präspezifizierten MMRM-Modell für die Hauptanalyse (SAP-Kapitel 6.1.3.1) [9]. Dieses enthielt die fixen Faktoren Behandlung, Region, sPGA Score zu Baseline, Gewichtsklasse zu Baseline, Baselinewert, Visite, Interaktion Behandlung und Visite, und Interaktion Baselinewert und Visite (unstrukturierte Varianz-Kovarianz-Struktur). Dieses Modell war auch die Grundlage der Schätzung von Hedges' g als standardisierte Mittelwertsdifferenz.

Aufgrund der geringen Gesamtfallzahl in der ETN-ITT Population und insgesamt nur sehr wenigen Studienabbrechern in der doppelblinden Behandlungsphase wurde auf eine zusätzliche Auswertung mittels Kovarianzanalyse verzichtet. Für die Analyse des Endpunkts PatGa war ausschließlich eine Kovarianzanalyse präspezifiziert. Aus Gründen der Konsistenz und weil aufgrund der wenigen Studienabbrecher keine Unterschiede in den Ergebnissen zu erwarten waren, wurde dieser Endpunkt mit einem MMRM Modell analysiert.

Für binäre Wirksamkeits-, Lebensqualitäts- und Sicherheitsvariablen wurden die Behandlungsgruppen analog zum SAP mittels Fisher's Exact Test verglichen (SAP-Kapitel 6.1.3.2) [9]. Das relative Risiko (RR), das Odds Ratio (OR), sowie die Risikodifferenz (RD) und die dazugehörigen 95%-Konfidenzintervalle wurden unadjustiert aus den jeweiligen Vierfeldertafeln geschätzt. Falls eine der Zellen der Vierfeldertafel nicht besetzt war, kam für RR und OR die Haldane-Anscombe-Korrektur zur Anwendung. Für Wirksamkeits- und Lebensqualitätsparameter wurden fehlende Werte mittels Non-Responder Imputation (NRI) ersetzt.

Diese supportiven Analysen beinhalteten zwei Patienten (2.9%) außerhalb der Zulassung (Körpergewicht zu Baseline < 25 kg), ein Patient im Ixekizumab- und ein Patient im Etanercept-Arm.

3. Zusätzliche, supportiv dargestellte Analysen: Langzeit-Sicherheit von Ixekizumab auf der Basis der Studie IXORA-PEDS (48-Wochen Datenbankschluss)

Die Analyse der Langzeit-Sicherheit bei Patienten, die mindestens eine Dosis Ixekizumab erhielten, erfolgte rein deskriptiv. Es werden folgende Ergebnisse im Dossier dargestellt (pro initialem Behandlungsarm und insgesamt): Gesamtzahl der Patienten, Patientenzahre, Anzahl der Patienten mit dem jeweiligen Ereignis, sowie dazugehörige expositionsbereinigte Inzidenzraten und 95%-Konfidenzintervalle.

Ableitung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens

Die Grundlage für die Bewertung des Zusatznutzens ist ein Evidenztransfer, d.h. die Gegenüberstellung der Ergebnisse auf Basis der adjustierten Erwachsenenpopulation (Studie

IXORA-S, siehe Abschnitt 4.3.2.3) und der Ergebnisse auf Basis der adjustierten Population der Kinder und Jugendlichen (Studie IXORA-PEDS, siehe Abschnitt 4.3.2.3) sowie eine Übertragung der bestätigten Evidenz von der ersten auf die zweite Population.

Die Zusatznutzenkategorien werden gemäß AM-NutzenV wie folgt definiert [42]:

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

4.2.5.3 Meta-Analysen

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

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten 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

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.

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. 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.

Für die pädiatrische Population wurde nur eine relevante Studie (RCT IXORA-PEDS) identifiziert. Damit entfällt die Durchführung von Metaanalysen.

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

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

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.

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.

Für die ETN-ITT Population der IXORA-PEDS Studie wurden keine Sensitivitätsanalysen vordefiniert.

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 4.3.1.3.5).

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 dem vorliegenden Dossier wurden die Endpunkte zu den Zielgrößen Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie zur Sicherheit hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren untersucht.

Das Dossier basiert auf den folgenden 3 Auswertungen. Subgruppenanalysen wurden nur für eine dieser Auswertungen (12-Wochen-Analyse (Punkt 2)) durchgeführt.

1. Evidenztransfer auf der Basis speziell adjustierter Daten der Studien IXORA-PEDS und IXORA-S (24 Wochen)

Subgruppenanalysen nicht zutreffend

2. Vergleich von Ixekizumab und Etanercept auf der Basis des ETN-Addendums der Studie IXORA-PEDS (12 Wochen) – supportiv dargestellt

Siehe folgende Erläuterungen

3. Langzeit-Sicherheit von Ixekizumab auf der Basis der Studie IXORA-PEDS (48 Wochen) – supportiv dargestellt

Subgruppenanalysen nicht zutreffend

Potenziell variierende Effekte zwischen verschiedenen Subgruppen der 12-Wochen-Analyse wurden mittels Interaktionstests untersucht (logistische Regression mit den Faktoren Behandlung, Subgruppe, und der Interaktion Behandlung und Subgruppe).

Lag ein Interaktions-p-Wert von $< 0,05$ für unterschiedliche Effekte in den Subgruppen vor, so wurden neben dem Gesamteffekt auch die Ergebnisse innerhalb der Subgruppenkategorien in die Interpretation der Ergebnisse einbezogen. Der Vergleich von Behandlungen innerhalb der Subgruppenkategorien folgte hierbei demselben Analyseansatz wie in der Gesamtpopulation (siehe Abschnitt 4.2.5.1).

Weiterhin wurden gemäß des IQWiG Methodenpapiers [4] Subgruppenanalysen nur dann durchgeführt, wenn jede Subgruppe mindestens 10 Patienten umfasste und bei binären Variablen mindestens 10 Patienten mit Ereignis in einer der Subgruppen zu beobachten waren.

Für die Hauptstudie (IXORA-PEDS ITT Population) und die Wirksamkeitsendpunkte PASI 75 und sPGA, sowie für die häufig auftretenden UE und die UE von besonderem Interesse,

Infektionen und Reaktionen an der Injektionsstelle wurden Subgruppenanalysen gemäß SAP a priori geplant [9]. Im vorliegenden Dossier sind diese Subgruppenanalysen jedoch nicht relevant, da die ETN-ITT Population zu Woche 12 dargestellt wird. Für die hierzu dargestellten Analysen waren keine Subgruppenanalysen vordefiniert, sie wurden daher post hoc durchgeführt.

Begründung zur Darstellung der Subgruppen für die ETN-ITT, bzw. ETN-Safety Population (12-Wochen-Analyse):

Geschlecht (weiblich vs. männlich)

Analysen des Merkmals Geschlecht sind gemäß VerfO als obligatorisch anzusehen. Dies trägt möglichen geschlechtsspezifischen Einflüssen (z.B. hinsichtlich Pharmakokinetik) Rechnung und wird auch seitens der EMA und Food and Drug Administration (FDA) empfohlen [43; 44].

Alter (< 12 Jahre vs. ≥ 12 Jahre)

Analysen des Merkmals Alter sind gemäß VerfO als obligatorisch anzusehen [3]. Die Zulassungsbehörden fordern, dass der Effekt des Alters auf die Wirksamkeit und Sicherheit eines Arzneimittels bestimmt wird. Mit den Trennpunkten < 12 Jahre vs. ≥ 12 Jahre wurde der Behandlungseffekt von Ixekizumab auf Kinder und Jugendliche untersucht.

Gewicht (< 25 kg vs. ≥ 25 kg bis ≤ 50 kg vs. > 50 kg)

Ixekizumab wird in Abhängigkeit von dem Körpergewicht der Patienten dosiert. Patienten mit einem Körpergewicht ≥ 25 kg bis ≤ 50 kg erhalten gemäß Fachinformation eine Dosis von 40 mg mit einer Anfangsdosis von 80 mg. Patienten mit einem Körpergewicht > 50 kg erhalten gemäß Fachinformation eine Dosis von 80 mg mit einer Anfangsdosis von 160 mg.

In der ETN-ITT Population der Studie IXORA-PEDS wurden sehr wenige Patienten eingeschlossen, die ein Gewicht von < 25 kg aufwiesen. Aus diesem Grund und in Einklang mit der Zulassung werden für die Durchführung der Subgruppenanalyse die Trennpunkte ≤ 50 kg vs. > 50 kg verwendet.

Ethnische Zugehörigkeit (Nicht-Hispanic oder Nicht-Latino vs. Hispanic oder Latino)

Die EMA und FDA fordern im Rahmen klinischer Studien, die ethnische Zugehörigkeit zu berücksichtigen [45; 46].

Geografische Region (Nordamerika vs. Europäische Union vs. Rest der Welt)

Analysen des Merkmals zu Ländereffekten sind gemäß VerfO als obligatorisch anzusehen [3].

Studienzentren- und Ländereffekte konnten aus numerischen Gründen nicht bestimmt werden. Daher wurden weitere Vergrößerungen untersucht, von denen die geografische Region schließlich eine Analyse ermöglichte.

Zum Zeitpunkt der Durchführung der Studie verfügte Etanercept nicht über eine Zulassung für schwere Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen in Nordamerika. Diese Region ist daher nicht Bestandteil der ETN-ITT Population. Die Durchführung der Subgruppenanalyse in der ETN-ITT Population erfolgte unter Verwendung der Trennpunkte *Europäische Union vs. Rest der Welt*. Zu Rest der Welt zählen die Länder Argentinien, Mexiko und Russland.

Schweregrad der Erkrankung

Das in der Verfo obligat vorgegebene Merkmal der Krankheitsschwere wurde in dem vorliegenden Dossier unter anderem anhand des PASI operationalisiert.

Die Studienpopulation der vorliegenden Studie IXORA-PEDS enthält übereinstimmend mit der Fachinformation Patienten mit einer mittelschweren bis schweren Psoriasis, daher erfolgt für dieses Subgruppenmerkmal die Einteilung in mittelschwere vs. schwere Psoriasis.

Eine Differenzierung innerhalb der mittelschweren bis schweren Psoriasis wird in der medizinischen Versorgung nicht vorgenommen, kann aber für wissenschaftliche Fragestellungen im Rahmen klinischer Studien eine Rolle spielen. Folgende Schwellenwerte wurden von der EMA in der Leitlinie „Guideline on Clinical Investigation of Medicinal Products Indicated for the Treatment of Psoriasis“ als Orientierung für die Unterscheidung der mittelschweren und schweren Psoriasis empfohlen [13]:

- Mittelschwere Psoriasis: PASI ≥ 10 oder BSA $> 10\%$, sPGA ≥ 3
- Schwere Psoriasis: PASI ≥ 20 oder BSA $> 20\%$, sPGA ≥ 4

Da es sich bei der Studie IXORA-PEDS um eine internationale Studie handelt, folgte der pU der EMA-Leitlinie zur Untersuchung von Arzneimitteln für die Indikation Psoriasis hinsichtlich der Kriterien zur Beurteilung des Schweregrades.

Folgende Subgruppen wurden in der Studie IXORA-PEDS vordefiniert:

- *Baseline PASI (PASI < 20 vs. PASI ≥ 20)*
- *Baseline sPGA (sPGA 3 vs. sPGA 4 vs. sPGA 5)/(sPGA 3 vs. sPGA 4 und 5 kombiniert)*
- *Baseline BSA (BSA $< 20\%$ vs. BSA $\geq 20\%$)*

Für das ETN-Addendum wurden im Hinblick auf den Schweregrad Patienten mit einem PASI-Wert ≥ 20 oder einem sPGA ≥ 4 eingeschlossen.

Die Subgruppenanalyse *Baseline sPGA* wurde nicht durchgeführt, da zu Baseline im IXE-Arm plus ETN-Arm der ETN-ITT Population nur sechs Patienten einen Wert von 3 im sPGA und fünf Patienten einen Wert von 5 im sPGA aufwiesen.

Vorbehandlung mit systemischer Therapie (außer Biologikum) (ja vs. nein)

Folgende Therapien wurden als systemische Therapie definiert: Methotrexat, Ciclosporin, Retinoide, Kortikosteroide, Fumarsäurederivate, Apremilast, PUVA.

Eine vorangegangene Therapie kann einen Effekt auf die Wirksamkeit und Sicherheit des untersuchten Arzneimittels ausüben. Zudem gibt sie eine Auskunft über die Schwere der Erkrankung.

Vorbehandlung mit Biologikum (ja. vs. nein)

In der ETN-ITT Population der Studie IXORA-PEDS wurden im IXE-Arm plus ETN-Arm insgesamt nur sechs Patienten eingeschlossen, die mit einem Biologikum vorbehandelt wurden. Aus diesem Grund wird auf die Durchführung der Subgruppenanalyse verzichtet.

Dauer der Erkrankung (> 0,5 bis ≤ 1 Jahre vs. > 1 bis ≤ 1,5 Jahre vs. > 1,5 bis ≤ 2 Jahre vs. > 2 Jahre)

Um eine Bestimmung des Schweregrades der Erkrankung zu ermöglichen, soll auch die Dauer der Erkrankung berücksichtigt werden. Die Trennpunkte wurden basierend auf medizinischen Erfahrungswerten gewählt.

Die Subgruppenanalyse zur Dauer der Erkrankung war mit den im CSR für die oben genannten Analysen der Hauptstudie definierten Trennpunkten nicht durchführbar, da in den unteren drei Kategorien in der ETN-ITT Population nur sehr wenige Patienten diese Merkmale aufwiesen. Aus diesem Grund wurden diese Kategorien zusammengefasst und für die Durchführung der Subgruppenanalyse die Trennpunkte > 0,5 bis ≤ 2 Jahre vs. > 2 Jahre verwendet.

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 Analysemethoden 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

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.

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.*
- *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.*

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.

- *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.*

Es wurden keine indirekten Vergleiche durchgeführt.

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

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

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

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

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 4-5: 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
IXORA-PEDS	Ja	ja	laufend	Vergleichende Behandlungsdauer: 12 Wochen Datenschnitt für die Woche-12-Analyse: 22. März 2019. Datenschnitt für den Evidenztransfer ^a und die Langzeit-Sicherheit: 25. November 2019.	Ixekizumab, Placebo, Etanercept,
^a Die Analysen bezüglich des Evidenztransfer werden in Abschnitt 4.3.2.3.3 gezeigt.					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-5 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Information hat den Stand 25.05.2020.

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

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

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
Nicht zutreffend	

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.

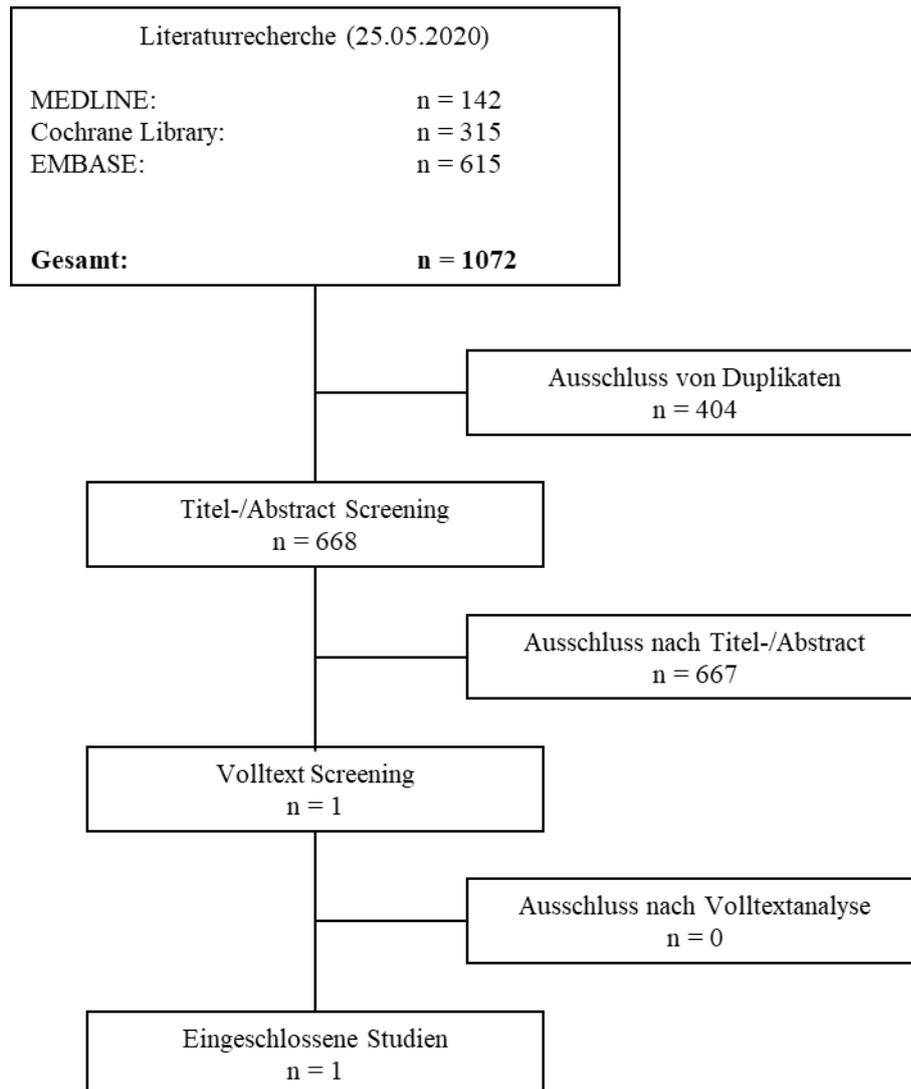


Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Insgesamt wurden 1.072 Treffer in den Datenbanken erzielt. Nach dem Ausschluss von 404 Duplikaten wurden 668 Publikationen anhand von Titel und Abstract bewertet. Es konnte ein Treffer für eine Volltextsichtung identifiziert und letztlich eingeschlossen werden.

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 4-5) und ob die Studie auch durch

die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

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

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

Tabelle 4-7: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / 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)
IXORA- PEDS	Clinicaltrials.gov NCT03073200 [47] EU-CTR 2016-003331-38 [48] ICTRP 2016-003331-38-DE [49] NCT03073200 [50]	ja	ja	laufend

^a Zitat des Studienregistereintrags, der 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 4-7 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Information 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 4-5) 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 4-8: 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 / Studienergebnisdatenbanken 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 der für diese Nutzenbewertung relevanten Studie IXORA-PEDS keine ergänzenden Informationen gefunden.

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-8 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.

4.3.1.1.5 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 0) 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 4-9: 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						
IXORA-PEDS	ja	ja	nein	ja [10; 11; 51]	ja [47-50]	ja [52]
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
Nicht zutreffend.						
^a Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 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. ^b Studie, für die der Unternehmer Sponsor war. ^c Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse. ^d Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.						

Im Rahmen der Studie IXORA-PEDS wurden Patienten über mehr als 24 Wochen mit Ixekizumab behandelt. Die Behandlung mit Etanercept im Open-Label-Referenzarm erfolgte nur über 12 Wochen. Da gemäß G-BA bei chronischen Erkrankungen nur dann Daten für die Ableitung eines Zusatznutzens genutzt werden, wenn eine Mindestbehandlungsdauer von 24 Wochen im Interventions- und Kontrollarm vorliegt, werden die Daten des 12-Wochen-Vergleichs gegenüber Etanercept im Abschnitt 4.3.1 lediglich supportiv dargestellt. Die Ableitung des Zusatznutzens erfolgt mittels eines Evidenztransfers anhand der 24-Wochen Daten für Ixekizumab (siehe Abschnitt 4.3.2.3).

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 4-10: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
IXORA-PEDS	RCT, multizentrisch, doppelblind, Placebo-kontrolliert mit aktivem Referenzarm	Kinder und Jugendliche zwischen 6 und 17 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis (Baseline PASI-Wert ≥ 12 , sPGA-Wert ≥ 3 und BSA $\geq 10\%$) ^a	Ixekizumab (n = 115) Placebo (n = 56) RHCD Protocol Addendum (2) (ETN-Addendum) Ixekizumab (n = 38) Placebo (n = 19) Etanercept (n = 30)	Screening: bis zu 30 Tage Induktionsphase: bis Woche 12 Erhaltungsphase: nach Woche 12 bis Woche 60 Verlängerungsphase: nach Woche 60 bis Woche 108 Nachbeobachtung: 24 Wochen nach der letzten Visite 1. Datenschnitt: 31. Mai 2018 (erste geplante Interimsanalyse) 2. Datenschnitt: 22. März 2019 (zweite geplante Interimsanalyse) 3. Datenschnitt: 28. Juni 2019 (dritte geplante Interimsanalyse)	Argentinien, Deutschland, Frankreich, Kanada, Mexiko, Niederlande, Polen, Puerto Rico, Russland, Spanien, Tschechien, Ungarn, USA. RHCD Protocol Addendum (2) (ETN-Addendum) Argentinien, Deutschland, Frankreich, Mexiko, Polen, Russland, Spanien, Tschechien, Ungarn. Zeitraum: Einschluss des ersten Patienten: 17. April 2017. Datenbankschluss für die Woche-12-Analyse: 22. März 2019. Datenbankschluss für den Evidenztransfer ^b und die Langzeit-Sicherheit: 25. November 2019. Geplantes Studienende: 11. Juni 2021 Studie läuft noch.	Primäre Endpunkte: • PASI 75 in Woche 12 • sPGA (0/1) in Woche 12 Patientenrelevante sekundäre/tertiäre Endpunkte: • Gesamt mortalität • Endpunkte zum PASI • Endpunkte zum Juckreiz NRS • Binäre Fragen zur Psoriasislokalisation • Endpunkte zum NAPSI • Endpunkte zum PatGA • Endpunkte zum (C)DLQI • Sicherheit
<p>Abkürzungen: BSA: Körperoberfläche (Body Surface Area); (C)DLQI: (Children’s) Dermatology Life Quality Index; n: Anzahl der Patienten in der Population; NAPSI: Nail Psoriasis Severity Index; NRS: Numeric Rating Scale; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; PatGA: Patient’s Global Assessment of Disease Severity; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); sPGA: static Physician Global Assessment.</p> <p>^a Unter dem RHCD Protocol Addendum (2) (ETN-Addendum) wurden Kinder und Jugendliche zwischen 6 und 17 Jahren mit schwerer Psoriasis (Baseline PASI-Wert ≥ 20 oder sPGA ≥ 4) in die Studie eingeschlossen.</p> <p>^b Die Analysen bezüglich des Evidenztransfer werden in Abschnitt 4.3.2.3.3 gezeigt.</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.

Beschreibung der Studie IXORA-PEDS und des ETN-Addendums

Studiendesign

Die Studie IXORA-PEDS ist eine multizentrische, doppelblinde, randomisierte, Placebo-kontrollierte Phase 3 Studie, die die Wirksamkeit und Sicherheit von Ixekizumab im Vergleich zu Placebo bei Patienten im Alter von 6 bis < 18 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis untersucht. Mittelschwere bis schwere Plaque-Psoriasis wird als PASI-Wert ≥ 12 , sPGA-Wert ≥ 3 und BSA $\geq 10\%$ zum Zeitpunkt des Screenings und zu Baseline definiert.

Im Rahmen des RHCD Protocol Addendums (2) (ETN-Addendum) sollten etwa 75 Patienten in einem Verhältnis von 2:2:1 auf IXE Q4W oder Etanercept oder Placebo Q4W randomisiert werden. Etanercept wurde als Open-Label-Referenzarm eingeführt. Diese Studienpopulation bestand aus Patienten mit schwerer Psoriasis (Baseline PASI-Wert ≥ 20 oder sPGA ≥ 4).

Die Studie war in folgende Perioden aufgeteilt:

- Periode 1: Die Screening Periode (umfasste Visite 1) betrug etwa 7 bis 30 Tage und endete mit dem Beginn der Periode 2. Im Rahmen des Screenings wurde die Eignung der Patienten zur Studienteilnahme beurteilt.
- Periode 2: Die doppelblinde Behandlungsperiode (Induktionsphase) dauerte von Woche 0 (Baseline; Visite 2) bis einschließlich Woche 12 (Visite 7) und bewertete die Wirksamkeit und Sicherheit von Ixekizumab im Vergleich zu Placebo.

Die Behandlung mit Etanercept im Open-Label-Referenzarm dauerte von Woche 0 bis Woche 12.

- Periode 3: Die 48-wöchige, offene Erhaltungsphase startete nach Woche 12 (Visite 7) und dauerte bis einschließlich Woche 60 (Visite 19). Diese Periode bewertete die

langfristige Wirksamkeit und Sicherheit von Ixekizumab. Patienten, die zu Beginn von Periode 2 in die Ixekizumab-Gruppe randomisiert wurden, setzten die in der letzten Periode erhaltene Dosis fort. Patienten, die zu Beginn der Periode 2 in den Placebo-Arm randomisiert wurden, erhielten Ixekizumab Q4W gewichtsabhängig in einer Dosierung von 20, 40 oder 80 mg.

Patienten, die im Rahmen des ETN-Addendums während der doppelblinden Behandlungsperiode (Periode 2) in den ETN-Arm randomisiert wurden, begannen die Behandlung mit Ixekizumab während der 48-wöchigen Open-Label-Erhaltungsperiode (Periode 3) nach einer 8-wöchigen Washout-Phase (um erhöhte Risiken bei gleichzeitiger Etanercept- und Ixekizumab-Exposition zu vermeiden). Auch diese Patienten erhielten Ixekizumab Q4W gewichtsabhängig in einer Dosierung von 20, 40 oder 80 mg.

- Periode 4: Die Verlängerungsphase fand nach Woche 60 (Visite 19) bis einschließlich Woche 108 (Visite 31) statt und bewertete die langfristige Wirksamkeit und Sicherheit von Ixekizumab. Die Patienten setzten die Open-Label-Behandlung mit Ixekizumab mit der in der letzten Periode (Periode 3) erhaltenen Dosis fort.

In der Periode 4 wurden die Patienten aus EU-Ländern, die das Response-Kriterium (definiert als sPGA [0, 1]) in Woche 60 erfüllten, re-randomisiert zu Ixekizumab oder Placebo (Verhältnis 1:1). Patienten, die wieder auf Ixekizumab randomisiert wurden, erhielten 20, 40 oder 80 mg Q4W Ixekizumab entsprechend ihres Gewichts zum Zeitpunkt der Re-Randomisierung. Bei einem erneuten Krankheitsschub (sPGA \geq 2) erhielten die Patienten je nach Gewicht 20, 40 oder 80 mg Ixekizumab Q4W.

- Periode 5: Die Nachbeobachtungsphase startete nach dem letzten Besuch der Behandlungsperiode oder der Visite bei vorzeitigem Abbruch und dauerte bis zu 24 Wochen. Dieser Zeitraum diente der Sicherheitsüberwachung nach Behandlungsende für jeden Patienten, der mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatte.

In der Zulassungsstudie IXORA-PEDS wurde die doppelblinde Behandlungsperiode sowie die Behandlung mit Etanercept im Referenzarm über einen Zeitraum von 12 Wochen aufrechterhalten. Das vorliegende Studiendesign wurde in Einklang mit der EMA-Richtlinie „Guideline on clinical investigation of medicinal products indicated for the treatment of psoriasis“ für adulte Patienten und in Abstimmung mit den regulatorischen Behörden entwickelt. In der EMA-Richtlinie wird für erwachsene Patienten eine Behandlungsdauer von 8–12 Wochen als allgemein angemessen erachtet, um die Wirksamkeit des Arzneimittels zu belegen. Spezielle Empfehlungen für die pädiatrische Population liegen nicht vor [13].

Die Studie IXORA-PEDS wurde an 68 Zentren in 13 Ländern (Argentinien, Deutschland, Frankreich, Kanada, Mexiko, Niederlande, Polen, Puerto Rico, Russland, Spanien, Tschechien, Ungarn, Vereinigte Staaten) durchgeführt. In Ländern, in denen Etanercept zur Behandlung der schweren Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen zugelassen war – dies umfasste Argentinien,

Deutschland, Frankreich, Mexiko, Polen, Russland, Spanien, Tschechien, Ungarn – konnten Patienten im Rahmen des ETN-Addendums eingeschlossen werden.

Zielkriterien

Primäres Ziel der IXORA-PEDS Studie war die Feststellung der Überlegenheit von IXE Q4W gegenüber Placebo zu Woche 12 (Visite 7) mit Hilfe der PASI-Reduktion von $\geq 75\%$ und des Erreichens eines sPGA Scores von 0 oder 1.

Die sekundären Zielkriterien wurden im Protokoll aufgeführt und im SAP näher spezifiziert [7-9]. Diese beinhalteten Wirksamkeitsvariablen, die anhand der PASI-Reduktion, des Erreichens eines NPSI Scores von 0, der Reduktion des NRS Scores für Juckreiz um ≥ 4 Punkte, des Erreichens eines PatGA Scores von 0 oder 1, des Erreichens eines (C)DLQI Scores von 0 oder 1 und des Erreichens einer Erscheinungsfreiheit bei den binären Fragen zur Psoriasislokalisation ermittelt wurden sowie Sicherheitsvariablen.

Im Rahmen des ETN-Addendums wurden für den Vergleich von Ixekizumab und Etanercept zu Woche 12 bzw. den Vergleich von Ixekizumab und Placebo in Periode 4 folgende Endpunkte definiert [8]:

- Anteil der Patienten, die eine PASI-Reduktion von $\geq 75\%$ in Woche 12 erreichen
- Anteil der Patienten, die sPGA Scores von 0 oder 1 in Woche 12 erreichen
- Zeit bis zum erneuten Krankheitsschub (moderater Schweregrad im sPGA ≥ 2) während der doppelblinden, randomisierten Withdrawal Periode (Periode 4)
- Anteil der Patienten, die sPGA Scores von 0 oder 1 in Woche 108 erreichen

Diagnose und Haupteinschluss- bzw. Ausschlusskriterien

Eingeschlossen wurden Kinder und Jugendliche (6 bis < 18 Jahren) mit einer seit mindestens sechs Monaten vor Baseline (Woche 0; Visite 2) bestehenden mittelschweren bis schweren Plaque-Psoriasis.

In der Studie IXORA-PEDS wurde eine mittelschwere bis schwere Psoriasis über die Einschlusskriterien als das Vorliegen eines PASI-Werts ≥ 12 , sPGA-Werts ≥ 3 und BSA $\geq 10\%$ zum Zeitpunkt des Screenings und zu Baseline definiert.

Im Zuge des ETN-Addendums wurden Kinder und Jugendliche (6 bis < 18 Jahren) mit schwerer Psoriasis eingeschlossen. Eine schwere Psoriasis war hierbei als das Vorliegen eines PASI ≥ 20 oder sPGA ≥ 4 zu Baseline definiert.

Da es sich bei der Studie IXORA-PEDS um eine internationale Studie handelt, folgte der pU der EMA-Leitlinie zur Untersuchung von Arzneimitteln für die Indikation Psoriasis hinsichtlich der Kriterien zur Beurteilung des Schweregrades (siehe Abschnitt 4.2.5.5) [13]. Im Hinblick auf den PASI Score wählte der pU einen Schwellenwert von 12 für das Vorliegen einer

mittelschweren bis schweren Form der Erkrankung. Dieser Wert wird häufig in klinischen Studien genutzt [53-56].

Eingeschlossen wurden Patienten, die für eine Phototherapie oder systemische Behandlung in Frage kamen oder vom Prüfarzt als nicht ausreichend durch topische Therapien kontrolliert angesehen wurden.

Ausgeschlossen wurden Patienten, die eine vorwiegend pustulöse, erythrodermische und/oder guttata Form bzw. arzneimittelinduzierte Psoriasis aufwiesen. Eine vorangegangene Therapie mit Etanercept wurde als Ausschlusskriterium definiert. Patienten, die andere Therapien innerhalb des festgelegten Zeitrahmens vor dem Screening erhalten hatten, wurden ebenfalls von der Studie ausgeschlossen:

- Adalimumab und Infliximab innerhalb der letzten 60 Tage, Abatacept innerhalb der letzten 90 Tage, Anakinra innerhalb der letzten 7 Tage oder andere biologische krankheitsmodifizierende anti-rheumatische Medikamente (biologic Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs; bDMARDs) innerhalb von 5 Eliminationshalbwertszeiten
- systemische Therapie für Plaque Psoriasis und Psoriasis-Arthritis (z.B. Methotrexat, Ciclosporin) oder Phototherapie (z.B. PUVA) innerhalb der letzten 4 Wochen
- Alle Prüfpräparate, die in den letzten 4 Wochen oder innerhalb von 5 Eliminationshalbwertszeiten (je nachdem, was länger war) gegeben wurden
- Ultraviolett A-Licht (UV-A)- oder Ultraviolett B-Licht (UV-B)-Therapien und topische Behandlungen (außer im Gesicht, auf der Kopfhaut oder im Genitalbereich während des Screenings) in den letzten 4 Wochen

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

Randomisierung

Die Zuteilung folgte einer Computer-generierten Randomisierungssequenz. Die Randomisierung der Patienten in die Behandlungsarme (IXE-Arm oder Placebo-Arm) erfolgte durch ein IWRS (Interactive Web Response System) im Verhältnis 2:1. Die Stratifizierung erfolgte nach Region (USA/Kanada, europäische Länder und Rest der Welt).

Patienten des ETN-Addendums, die alle Einschlusskriterien zu Visite 1 und 2 erfüllten, wurden ebenfalls durch ein IWRS in einem Verhältnis von 2:2:1 zu Ixekizumab, Etanercept oder Placebo zugeordnet.

Behandlungsregime und Dauer der Behandlung

Im IXE-Arm erfolgte die Gabe von Ixekizumab gemäß Fachinformation als subkutane Injektion. Die Dosierung wurde abhängig vom Gewicht bestimmt.

Patienten mit einem Gewicht von > 50 kg erhielten initial eine Dosierung von 160 mg (zwei Injektionen à 80 mg) in Woche 0, gefolgt von 80 mg (jeweils eine Injektion) alle vier Wochen (bis Woche 104).

Patienten mit einem Gewicht von 25 bis 50 kg erhielten initial eine Dosierung von 80 mg (eine Injektion) in Woche 0, gefolgt von 40 mg (jeweils eine Injektion) alle vier Wochen (bis Woche 104).

Im Rahmen der Studie wurden auch Patienten mit einem Gewicht von < 25 kg eingeschlossen. Diese erhielten initial eine Dosierung von 40 mg (eine Injektion) in Woche 0, gefolgt von 20 mg (jeweils eine Injektion) alle vier Wochen (bis Woche 104). Die Patientenzahl dieser Population war sehr gering (insgesamt 4 Patienten). Es erfolgte keine Zulassung für die Patienten mit einem Gewicht von < 25 kg. Aus diesem Grund werden diese Patienten im vorliegenden Dossier nicht weiter betrachtet.

Patienten, die in Periode 2 zum Placebo-Arm randomisiert wurden, erhielten das entsprechende Placebo, um die Verblindung von Ixekizumab zu gewährleisten. Ab Woche 12 erhielten diese Patienten Ixekizumab Q4W gewichtsabhängig in einer Dosierung von 20, 40 oder 80 mg.

Im ETN-Arm wurde Etanercept entsprechend den Vorgaben der Fachinformation subkutan injiziert. Die Patienten erhielten in den Wochen 0–11 wöchentlich 0,8 mg/kg Etanercept, jedoch nicht mehr als 50 mg pro Dosis.

Es wurde kein zu Etanercept passendes Placebo verabreicht. Um die statistische Validität aufrechtzuerhalten, führten verblindete Assessoren die Wirksamkeitsprüfungen in Ländern durch, in denen Etanercept verabreicht wurde. Patienten, die während Periode 2 in den ETN-Arm randomisiert wurden, begannen die Behandlung mit Ixekizumab während Periode 3 nach einer 8-wöchigen Washout-Phase (um erhöhte Risiken bei gleichzeitiger Etanercept- und Ixekizumab-Exposition zu vermeiden).

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

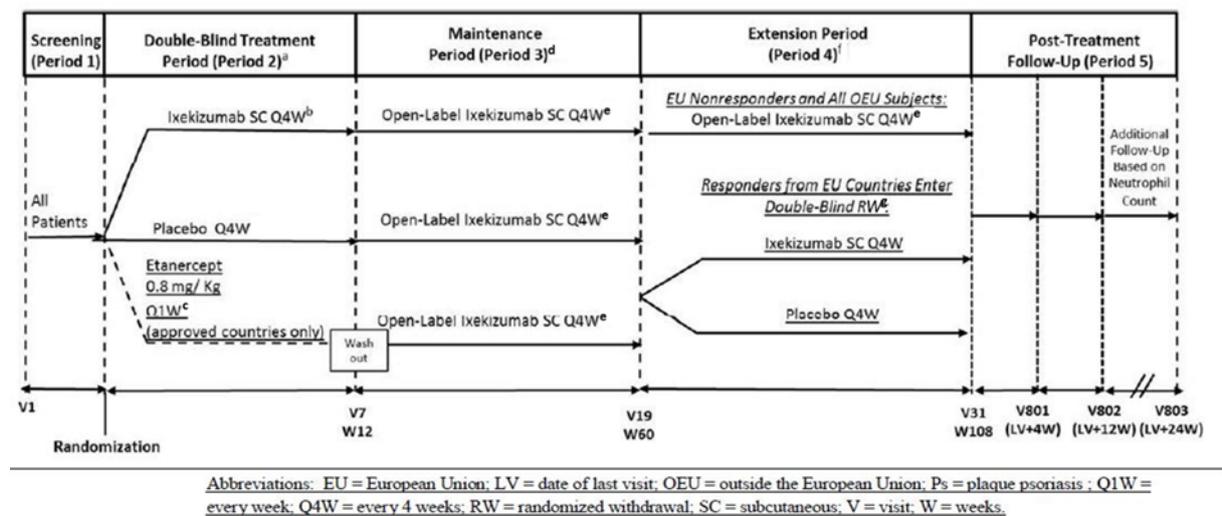


Abbildung 4-2: Grafische Darstellung des Designs der Studie IXORA-PEDS

Abkürzungen: EU: Europäische Union; kg: Kilogramm; LV: letzte Visite; mg: Milligramm; OEU: außerhalb der Europäischen Union; Q1W: einmal pro Woche; Q4W: alle vier Wochen; RW: Randomisiertes Absetzen; SC: subkutan; V: Studienvisite; W: Studienwoche.

^a Die Randomisierung wurde stratifiziert nach Region (USA/Kanada, EU-Länder und Rest der Welt) und nach Etanercept Zulassungsstatus: (1) Patienten mit schwerer Psoriasis (PASI ≥ 20 oder sPGA ≥ 4), die in Ländern eingeschlossen wurden, in denen Etanercept zur Behandlung der schweren Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen zugelassen war, wurden in einem Verhältnis von 2:2:1 zu Ixekizumab, Etanercept oder Placebo randomisiert. (2) Gemäß des Hauptprotokolls wurden alle anderen Patienten (einschließlich der Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Psoriasis [PASI ≥ 12 und sPGA ≥ 3] aus Ländern, in denen Etanercept nicht zur Behandlung der schweren Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen zugelassen war und der Patienten mit mittelschwerer Psoriasis [PASI ≥ 12 und < 20 und sPGA = 3] in Ländern, in denen Etanercept zur Behandlung der schweren Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen zugelassen war) in einem 2:1 Verhältnis zu Ixekizumab oder Placebo randomisiert.

^b Bei Visite 2 erfolgte die Randomisierung, je nach Gewicht erhielten die Patienten eine Ixekizumab Dosis von 80, 40 oder 20 mg (mit einer Initialdosis von 160, 80 oder 40 mg).

^c Patienten erhielten Etanercept in einer Dosis von 0,8 mg/kg Körpergewicht (maximal 50 mg pro Dosis). Alle Patienten bekamen Etanercept subkutan einmal wöchentlich von Woche 0 bis Woche 11.

^d Patienten bekamen während der Erhaltungsphase folgende Therapie: (1) Patienten, die während Studienperiode 2 Ixekizumab erhielten, bekamen weiterhin Ixekizumab. (2) Patienten, die in Studienperiode 2 in der Placebo-Gruppe waren, erhielten abhängig von ihrem Gewicht Ixekizumab in einer Dosis von 80, 40 oder 20 mg (mit einer Initialdosis von 160, 80 oder 40 mg). (3) Patienten, die in der Studienperiode 2 Etanercept bekamen, erhielten zwischen Woche 12 und 20 keine Injektionen (Washout Phase). Ab Woche 20 bekamen die Patienten abhängig von ihrem Gewicht Ixekizumab in einer Dosis von 80, 40 oder 20 mg (mit einer Initialdosis von 160, 80 oder 40 mg).

^e Alle Patienten erhielten alle 4 Wochen Ixekizumab.

^f Patienten aus EU-Ländern, die bei Woche 60 das Ansprechkriterium (definiert als sPGA Score von 0 oder 1) erreichten, wurden in einem Verhältnis von 1:1 zu Ixekizumab oder Placebo re-randomisiert. Patienten aus EU-Ländern, die das Ansprechkriterium nicht erreichten und Patienten aus Nicht-EU-Ländern bekamen weiterhin Ixekizumab.

^g Patienten erhielten Ixekizumab, wenn sie einen erneuten Krankheitsschub erlitten (sPGA ≥ 2).

Der Datenbankschluss für die 12-Wochen-Analyse fand am 22. März 2019 statt. Der Datenbankschluss, welcher die Grundlage für den Evidenztransfer und die Langzeit-Sicherheit darstellt, fand am 25. November 2019 statt. Das Studienende ist für den 11. Juni 2021 geplant.

Statistische Auswertung des ETN-Addendums (12 Wochen)

Eine detaillierte Auflistung der in diesem Dossier dargestellten Analysen sowie der Charakteristika der Subpopulationen befindet sich in Tabelle 4-3.

Folgende Analysepopulationen werden für die 12-Wochen-Analyse verwendet:

- ETN-ITT Population: Alle randomisierten Patienten des ETN-Addendums. Die Patienten wurden entsprechend ihrer Randomisierung analysiert. Unter allen randomisierten Patienten werden auch die Patienten verstanden, die zu einem Studienarm zugewiesen wurden, jedoch keine oder die falsche Studienmedikation oder diese nicht gemäß des Protokolls eingenommen haben. Diese Population wurde für Analysen zu den Zielgrößen Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität herangezogen, mit Ausnahme der weiter unten gelisteten spezifischen Subpopulationen.
- ETN-Safety Population: Alle randomisierten Patienten des ETN-Addendums, die mindestens eine Dosis der zugeteilten Studienmedikation erhielten. Die Patienten wurden entsprechend ihrer Randomisierung analysiert. Diese Population wurde für die Analysen zur Sicherheit herangezogen.

Spezifische Subpopulationen:

- ETN-Itch NRS Population: Alle Patienten in der ETN-ITT Population mit einem Juckreiz NRS Score ≥ 4 zu Baseline. Diese Population wurde für die Analyse des Anteils der Patienten mit einer Reduktion des NRS Scores für Juckreiz um ≥ 4 Punkte in Woche 12 herangezogen.
- ETN-NAPSI Population: Alle Patienten in der ETN-ITT Population mit psoriatischer Nagelbeteiligung entsprechend klinischer Beurteilung zu Baseline. Diese Population wurde für die Analyse der Veränderung des NAPSI Scores für psoriatische Nagelbeteiligung von Baseline bis Woche 12 und des Anteils der Patienten mit Erreichen eines NAPSI Scores von 0 für psoriatische Nagelbeteiligung in Woche 12 herangezogen.
- Zusätzlich wurden folgende Populationen für den Endpunkt „Binäre Fragen zur Psoriasislokalisation“ betrachtet: Alle Patienten in der ETN-ITT Population mit sichtbarer Psoriasis im entsprechenden Körperteil (Gesicht, Achselbereich (Axilla), Genitalbereich, Perianalbereich) zu Baseline. Diese vier Populationen (ETN-Face Ps Population, ETN-Axilla Ps Population, ETN-Genital Ps Population, ETN-Perianal Region Ps Population) bildeten dann die Grundlage für die Analysen des Anteils der Patienten, die zu Woche 12 Erscheinungsfreiheit von Psoriasis im jeweiligen Körperteil erreichten.

Beschreibung der Analysepopulationen

Für die dargestellten Ergebnisse der 12-Wochen-Analyse wurden die Daten des ETN-Addendums herangezogen. Diese Analyse schließt nur Patienten ein, die in Ländern

behandelt wurden, in denen Etanercept für die Behandlung der schweren Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen zugelassen war. Die Darstellung der Analyse erfolgt im Rahmen der Nutzenbewertung supportiv und wird nicht für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogen. Die folgenden Zahlen beziehen sich nur auf das ETN-Addendum.

Insgesamt wurden 87 Patienten randomisiert. Die ETN-ITT Population umfasst 38 Patienten im IXE-Arm, 30 Patienten im ETN-Arm sowie 19 Patienten im Placebo-Arm. Der Placebo-Arm ist in diesem Zusammenhang nicht relevant und wird nicht weiter beschrieben.

Die ETN-Safety Population umfasst 38 Patienten im IXE-Arm und 30 Patienten im ETN-Arm.

Die ETN-Itch NRS Population umfasst 26 Patienten im IXE-Arm sowie 23 Patienten im ETN-Arm.

Die ETN-NAPSI Population umfasst 14 Patienten im IXE-Arm sowie 6 Patienten im ETN-Arm.

Die Populationen zum Endpunkt Binäre Fragen zur Psoriasislokalisation umfassen die folgenden Patientenzahlen: ETN-Face Ps Population (23 Patienten im IXE-Arm und 21 Patienten im ETN-Arm), ETN-Axilla Ps Population (12 Patienten im IXE-Arm und 5 Patienten im ETN-Arm), ETN-Genital Ps Population (13 Patienten im IXE-Arm und 8 Patienten im ETN-Arm) und ETN-Perianal Region Ps Population (9 Patienten im IXE-Arm und 8 Patienten im ETN-Arm).

Beschreibung der Patienten Disposition

Der Patientenfluss wird gemäß CONSORT-Flow-Chart dargestellt (siehe Abbildung 4-22 für die Studie IXORA-PEDS und Abbildung 4-23 für das ETN-Addendum der Studie IXORA-PEDS). Die Anzahl der Patienten mit Behandlungsabbruch war gering und zwischen den Behandlungsarmen ausgeglichen.

Tabelle 4-11: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	IXE-Arm	Placebo-Arm	ETN-Arm
IXORA-PEDS	Patienten > 50 kg	Patienten > 50 kg	<i>Woche 0 bis Woche 11</i> 0,8 mg/kg (nicht mehr als 50 mg pro Verabreichung) Q1W
	<i>Woche 0</i>	<i>Woche 0</i>	
	160 mg s.c. Inj. (2 x 80 mg)	Placebo für IXE 160 mg (2 s.c. Inj.)	
	<i>Woche 4 und 8</i>	<i>Woche 4 und 8</i>	
	80 mg Q4W s.c. Inj.	Placebo für IXE 80 mg Q4W s.c. Inj.	
	<i>Woche 12</i>	<i>Woche 12</i>	
	80 mg s.c. Inj. + Placebo Inj.	160 mg IXE s.c. Inj. (2 x 80 mg)	
	Patienten zwischen 25 kg und 50 kg	Patienten zwischen 25 kg und 50 kg	
	<i>Woche 0</i>	<i>Woche 0</i>	
	80 mg s.c. Inj.	Placebo für IXE 80 mg s.c. Inj.	
	<i>Woche 4 und 8</i>	<i>Woche 4 und 8</i>	
	40 mg Q4W s.c. Inj.	Placebo für IXE 40 mg Q4W s.c. Inj.	
<i>Woche 12</i>	<i>Woche 12</i>		
40 mg s.c. Inj. + Placebo Inj.	80 mg IXE s.c. Inj. (2 x 40 mg)		
Patienten < 25 kg	Patienten < 25 kg		
<i>Woche 0</i>	<i>Woche 0</i>		
40 mg s.c. Inj.	Placebo für IXE 40 mg s.c. Inj.		
<i>Woche 4 und 8</i>	<i>Woche 4 und 8</i>		
20 mg Q4W s.c. Inj.	Placebo für IXE 20 mg Q4W s.c. Inj.		
<i>Woche 12</i>	<i>Woche 12</i>		
20 mg s.c. Inj. + Placebo Inj.	40 mg IXE s.c. Inj. (2 x 20 mg)		
Abkürzungen: ETN: Etanercept; Inj: Injektion; IXE: Ixekizumab; mg: Milligramm; Q1W: einmal pro Woche; s.c.: subkutan; Q4W: einmal alle 4 Wochen.			

Demografische sowie Krankheitscharakteristika der Studienpopulation und Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Tabelle 4-12: Charakterisierung der Studienpopulationen: Demografische und Krankheitscharakteristika zu Baseline nach Behandlungsarm in der RCT IXORA-PEDS (ETN-Addendum) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ETN-ITT Population)

Studie	IXORA-PEDS	
	IXE	ETN
Merkmal	N = 38	N = 30
Demografische Charakterisierung		
Alter (Jahre)		
MW	13,2	13,7
SD	3,27	2,95
Alter (Anzahl [%])		
6	2 (5,3)	0
7	1 (2,6)	1 (3,3)
8	1 (2,6)	1 (3,3)
9	3 (7,9)	2 (6,7)
10	0	0
11	3 (7,9)	2 (6,7)
12	3 (7,9)	5 (16,7)
13	4 (10,5)	2 (6,7)
14	5 (13,2)	3 (10,0)
15	6 (15,8)	2 (6,7)
16	2 (5,3)	6 (20,0)
17	8 (21,1)	6 (20,0)
Geschlecht (Anzahl [%])		
Weiblich	18 (47,4)	18 (60,0)
Männlich	20 (52,6)	12 (40,0)
Ethnische Zugehörigkeit (Anzahl [%])		
Kaukasier	33 (89,2)	25 (86,2)
Schwarze oder Afro-Amerikaner	0	0
Amerik. Indianer oder Ureinwohner Alaskas	1 (2,7)	1 (3,4)
Asiaten	0	0
Ureinwohner Hawaiis oder andere pazifische Inselbewohner	0	0

Studie	IXORA-PEDS	
	IXE	ETN
Merkmal	N = 38	N = 30
Mehrere Zugehörigkeiten	3 (8,1)	3 (10,3)
Fehlende Werte	1 (2,7)	1 (3,4)
Geografische Region (Anzahl [%])		
USA/Kanada	0	0
EU	26 (68,4)	21 (70,0)
Rest der Welt	12 (31,6)	9 (30,0)
Gewicht (kg)		
MW	62,03	58,35
SD	24,47	19,74
Gewicht Kategorie (Anzahl [%])		
< 25 kg	1 (2,6)	1 (3,3)
≥ 25 kg bis ≤ 50 kg	10 (26,3)	7 (23,3)
> 50 kg	27 (71,1)	22 (73,3)
Body Mass Index (BMI) (kg/m²)		
MW	23,81	22,49
SD	5,96	5,00
Krankheitscharakteristika		
Zeit seit Diagnose der Psoriasis (Jahre)		
MW	4,12	5,22
SD	2,99	3,63
Alter zum Zeitpunkt der Diagnose (Jahre)		
MW	9,6	9,1
SD	3,68	3,47
Baseline PASI Score		
MW	24,69	24,78
SD	6,70	7,45
Baseline NAPSİ Score		
Anzahl der Patienten	14	6
MW	43,73	29,67
SD	35,41	40,94
Baseline NAPSİ Score > 0 (Anzahl [%])		
Ja	14 (36,8)	4 (13,3)

Studie	IXORA-PEDS	
	IXE	ETN
Merkmal	N = 38	N = 30
Nein	0	2 (6,7)
Nicht zutreffend	24 (63,2)	24 (80,0)
Baseline Juckreiz NRS Score		
MW	5,2	5,6
SD	3,09	2,92
Baseline Juckreiz NRS Kategorie (Anzahl [%])		
< 4	12 (31,6)	7 (23,3)
≥ 4	26 (68,4)	23 (76,7)
Baseline CDLQI Total Score		
Anzahl der Patienten	30	23
MW	8,8	8,2
SD	5,95	6,89
Baseline CDLQI Kategorie (Anzahl [%])		
Anzahl der Patienten	30	23
0	0	1 (4,3)
1	2 (6,7)	1 (4,3)
> 1	28 (93,3)	21 (91,3)
Baseline DLQI Total Score		
Anzahl der Patienten	7	7
MW	9,9	10,1
SD	4,74	7,71
Baseline DLQI Kategorie (Anzahl [%])		
Anzahl der Patienten	7	7
0	0	0
1	1 (14,3)	1 (14,3)
> 1	6 (85,7)	6 (85,7)
Vorbehandlung mit systemischer Therapie (Anzahl [%])		
Keine Vorbehandlung	27 (71,1)	14 (46,7)
Ausschließlich Nicht-Biologika (alle Nicht-Biologika)	8 (21,1)	13 (43,3)
Ausschließlich Biologika	0	1 (3,3)
Biologika und Nicht-Biologika	3 (7,9)	2 (6,7)

Studie	IXORA-PEDS	
	IXE N = 38	ETN N = 30
Merkmal		
Anzahl Psoriasis Vorbehandlungen mit Nicht-Biologika (Anzahl [%])		
0	27 (71,1)	15 (50,0)
1	8 (21,1)	12 (40,0)
2	3 (7,9)	3 (10,0)
≥ 3	0	0
Anzahl Psoriasis Vorbehandlungen mit Biologika (Anzahl [%])		
0	35 (92,1)	27 (90,0)
1	3 (7,9)	2 (6,7)
2	0	1 (3,3)
≥ 3	0	0
Vorbehandlung mit Phototherapie (Anzahl [%])		
Keine Vorbehandlung	26 (68,4)	17 (56,7)
Vorbehandlung	12 (31,6)	13 (43,3)
Abkürzungen: BMI: Body Mass Index; (C)DLQI: (Children's) Dermatology Life Quality Index; ETN: Etanercept; IXE: Ixekizumab; kg: Kilogramm; kg/m ² : Kilogramm pro Quadratmeter; MW: Mittelwert; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NAPSI: Nail Psoriasis Severity Index; NRS: Numeric Rating Scale; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; SD: Standardabweichung.		

Demografie der ETN-ITT Population der Studie IXORA-PEDS

Das mittlere (SD) Alter der Patienten betrug 13,2 (3,27) Jahre im IXE-Arm und 13,7 (2,95) Jahre im ETN-Arm. Insgesamt waren 52,6% der Patienten im IXE-Arm und 40,0% der Patienten im ETN-Arm männlich. Die überwiegende Mehrheit der Patienten waren Kaukasier (89,2% im IXE-Arm und 86,2% im ETN-Arm). Das mittlere (SD) Gewicht der Patienten betrug 62,03 (24,47) kg im IXE-Arm und 58,35 (19,74) kg im ETN-Arm. Patienten im IXE-Arm hatten einen mittleren (SD) BMI von 23,81 (5,96) im Vergleich zu 22,49 (5,00) im ETN-Arm.

Krankheitscharakteristika der ETN-ITT Population der Studie IXORA-PEDS zu Baseline

Die mittlere Zeit (SD) seit der Diagnose der Psoriasis-Erkrankung betrug 4,12 (2,99) Jahre im IXE-Arm und 5,22 (3,63) Jahre im ETN-Arm. Im IXE-Arm betrug der mittlere (SD) PASI Score zu Baseline 24,69 (6,70) und im ETN-Arm 24,78 (7,45). Der mittlere NAPSI Score (SD) zu Baseline lag bei 43,73 (35,41) im IXE-Arm und 29,67 (40,94) im ETN-Arm. Bei Patienten in der ETN-ITT Population wurde zu Baseline ein mittlerer Juckreiz NRS Score (SD) von 5,2 (3,09) im IXE-Arm und 5,6 (2,92) im ETN-Arm ermittelt.

Zu Baseline betrug der mittlere (SD) CDLQI Total Score 8,8 (5,95) im IXE-Arm und 8,2 (6,89) im ETN-Arm. Für Patienten ≥ 17 Jahre wurde der DLQI Total Score berechnet. Der mittlere (SD) DLQI Total Score betrug 9,9 (4,74) im IXE-Arm und 10,1 (7,41) im ETN-Arm.

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

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Die Übertragbarkeit der Ergebnisse des ETN-Addendums der Studie IXORA-PEDS auf den deutschen Versorgungskontext ist unter Berücksichtigung des Studiendesigns durch die Patientenpopulation gegeben.

Die Diagnose- und Behandlungsempfehlungen der deutschen Leitlinien wurden beim Design der Studie IXORA-PEDS berücksichtigt [17; 18]. Die Dosierung von Ixekizumab und Etanercept wurde gemäß der Zulassung und Fachinformation verabreicht.

Die meisten Patienten im ETN-Addendum der Studie IXORA-PEDS waren kaukasischer Herkunft (89,2% im IXE-Arm und 86,2% im ETN-Arm). Das Addendum der Studie IXORA-PEDS wurde unter anderem in Deutschland, Frankreich, Polen, Russland, Spanien, Tschechien und Ungarn durchgeführt. Insgesamt stammten 10,5% der Patienten im IXE-Arm und 10,0% der Patienten im ETN-Arm aus Deutschland. Es konnten keine Einflussfaktoren gefunden werden, die gegen eine Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext sprechen.

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 4-13: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
IXORA-PEDS	ja	ja	nein ^a	nein ^a	ja	ja	niedrig
^a Die Angaben beziehen sich auf den Referenzarm und den Vergleich zwischen Ixekizumab und Etanercept.							

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Studie IXORA-PEDS wurde als multizentrische, doppelblinde, randomisierte Studie geplant und durchgeführt. Die Zuteilung folgte einer Computer-generierten Randomisierungssequenz. Die Randomisierung erfolgte im Verhältnis 2:1 auf IXE Q4W oder Placebo durch ein IWRS, sodass eine verdeckte Zuteilung der Gruppen und eine adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz gewährleistet war.

Patienten in Ländern, in denen Etanercept für die Behandlung der schweren Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen zugelassen war, wurden ebenso durch ein IWRS in einem Verhältnis von 2:2:1 zu Ixekizumab, Etanercept oder Placebo zugeordnet.

Die Patienten und das Studienpersonal waren bezüglich der Behandlung mit Ixekizumab und Placebo verblindet. Für Ixekizumab war ein nicht unterscheidbares Placebo verfügbar. Die Verabreichung von Etanercept erfolgte offen. Um die statistische Validität aufrechtzuerhalten, führten verblindete Assessoren die Wirksamkeitsprüfungen in den Ländern durch, in denen Etanercept verabreicht wurde.

Es ergeben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte. Die im klinischen Studienbericht dargestellten Analysen waren per Studienprotokoll und SAP a priori geplant.

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 4-14: Matrix der patientenrelevanten Endpunkte für die 12-Wochen-Analyse der RCT IXORA-PEDS mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Messinstrument Endpunkt (Operationalisierung)	IXORA-PEDS
Mortalität	
Gesamtmortalität	•
Morbidität	
Psoriasis Area and Severity Index (PASI)	
<i>Veränderung des PASI Scores von Baseline bis Woche 12</i>	•
Anteil der Patienten mit einer PASI-Reduktion von $\geq 75\%$, $\geq 90\%$ und 100% in Woche 12	•
Juckreiz Numeric Rating Scale (NRS)	
<i>Veränderung des NRS Scores für Juckreiz von Baseline bis Woche 12</i>	•
Anteil der Patienten mit einer Reduktion des NRS Scores für Juckreiz um ≥ 4 Punkte in Woche 12	•
Binäre Fragen zur Psoriasislokalisation	
Anteil der Patienten mit Erreichen einer Erscheinungsfreiheit von Psoriasis im Gesicht in Woche 12	•
Anteil der Patienten mit Erreichen einer Erscheinungsfreiheit von Psoriasis im Achselbereich in Woche 12	•
Anteil der Patienten mit Erreichen einer Erscheinungsfreiheit von Psoriasis im Genitalbereich in Woche 12	•
Anteil der Patienten mit Erreichen einer Erscheinungsfreiheit von Psoriasis im Perianalbereich in Woche 12	•
Nail Psoriasis Severity Index (NAPSI)	
<i>Veränderung des NAPSI Scores für psoriatische Nagelbeteiligung von Baseline bis Woche 12</i>	•
Anteil der Patienten mit Erreichen eines NAPSI Scores von 0 für psoriatische Nagelbeteiligung in Woche 12	•
Patient's Global Assessment of Disease Severity (PatGA)	
<i>Veränderung des PatGA Scores von Baseline bis Woche 12</i>	•
Anteil der Patienten mit Erreichen eines PatGA Scores von 0 oder 1 in Woche 12	•
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	
(Children's) Dermatology Life Quality Index ([C]DLQI)	
<i>Veränderung des (C)DLQI Scores für krankheitsspezifische gesundheitsbezogene Lebensqualität von Baseline bis Woche 12</i>	•
Anteil der Patienten mit nicht oder kaum beeinträchtigter krankheitsspezifischer gesundheitsbezogener Lebensqualität ([C]DLQI Score von 0 oder 1) in Woche 12	•
Sicherheit	
UE	
Anteil der Patienten mit UE bis Woche 12	•

Messinstrument	IXORA-PEDS
Endpunkt (Operationalisierung)	
SUE	
Anteil der Patienten mit SUE bis Woche 12	•
Therapieabbrüche aufgrund von UE	
Anteil der Patienten mit Therapieabbruch aufgrund von UE bis Woche 12	•
UE von besonderem Interesse (AESI)	
Anteil der Patienten mit AESI bis Woche 12	•
Abkürzungen: AESI: Adverse Event of Special Interest (unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse); (C)DLQI: (Children's) Dermatology Life Quality Index; NAPSI: Nail Psoriasis Severity Index; NRS: Numeric Rating Scale; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; PatGA: Patient's Global Assessment of Disease Severity; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis. Endpunkte in kursiver Schriftart wurden unterstützend herangezogen.	

4.3.1.3.1 Mortalität – 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 4-15: Operationalisierung von Gesamtmortalität

Studie	Operationalisierung
IXORA-PEDS	<p>Die Gesamtmortalität wurde als die Anzahl der Todesfälle (jeglicher Ursache) ab dem Zeitpunkt der Randomisierung definiert.</p> <p>Die Anzahl der Todesfälle wurde im Rahmen der Sicherheitsanalyse in der ETN-Safety Population ausgewertet.</p> <p>Für weitere Details zur Gesamtmortalität sowie zur statistischen Methodik siehe Abschnitt 4.2.5.2.</p> <p>Für weitere Details zum Verzerrungspotenzial siehe Tabelle 4-16.</p> <p>Folgender Endpunkt wird für die ETN-Safety Population berichtet:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gesamtmortalität.
Abkürzungen: ETN: Etanercept	

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 4-16: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesamtmortalität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
IXORA-PEDS	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig ^a
^a Die objektive Feststellung eines Todesfalles ist möglich.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Anzahl der Todesfälle wurde im Rahmen der Sicherheitsanalyse in der ETN-Safety Population zur Beurteilung dieses patientenrelevanten Endpunktes ausgewertet. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene war niedrig. Die Verabreichung von Etanercept erfolgte offen. Das ITT-Prinzip wurde bei der Analyse adäquat umgesetzt. Es lagen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte vor. Die Kriterien für den Endpunkt wurden a priori definiert. Die objektive Feststellung eines Todesfalles ist möglich. Das Verzerrungspotenzial wurde insgesamt als niedrig eingestuft.

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

Die Ergebnisse für die Gesamtmortalität bis Woche 12 bei Patienten der ETN-Safety Population sind in Tabelle 4-17 dargestellt.

Tabelle 4-17: Ergebnisse für Gesamtmortalität (Woche 12) in RCT IXORA-PEDS (ETN-Addendum) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ETN-Safety Population)

Studie Zielgröße Endpunkt	IXE	ETN	IXE vs. ETN		
	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)	RR [95% KI] ^a	OR [95% KI] ^a p-Wert ^a	RD [95% KI] ^a
IXORA-PEDS					
Mortalität: Gesamtmortalität					
Gesamtmortalität	0/38 (0)	0/30 (0)	n.b.	n.b. n.b.	n.b.
Abkürzungen: ETN: Etanercept; IXE: Ixekizumab; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; n.b.: nicht berechenbar; OR: Odds Ratio; Pat.: Patienten; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; vs.: versus.					
^a Vergleich der Behandlungsgruppen mittels Fisher's Exact Test. Die Berechnung von RR, OR, sowie RD und den dazugehörigen 95%-Konfidenzintervallen erfolgte unadjustiert. Weitere Details siehe Abschnitt 4.2.5.2.					

Bis Woche 12 verstarb in der ETN-Safety Population der Studie IXORA-PEDS kein Studienpatient.

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

Für die zu untersuchende Population liegt nur eine vergleichende Studie (IXORA-PEDS) vor. Damit entfällt die Durchführung von Metaanalysen. Eine Diskussion zur allgemeinen Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext findet sich in Abschnitt 4.3.1.2.1.

4.3.1.3.2 Morbidität

4.3.1.3.2.1 Psoriasis Area and Severity Index (PASI) – RCT

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

Tabelle 4-18: Operationalisierung von PASI

Studie	Operationalisierung
IXORA-PEDS	<p>Der Psoriasis Area and Severity Index (PASI) ist das am häufigsten eingesetzte, validierte, klinische Messinstrument zur Erfassung des Schweregrades der Psoriasis. Der PASI Score liegt zwischen (min–max) 0–72, wobei ein höherer Wert ein schwereres Krankheitsbild anzeigt.</p> <p>Für weitere Details zum PASI sowie zur statistischen Methodik siehe Abschnitt 4.2.5.2.</p> <p>Für weitere Details zum Verzerrungspotenzial siehe Tabelle 4-19.</p> <p>Folgende Endpunkte werden für Patienten in der ETN-ITT Population berichtet:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Veränderung des PASI Scores von Baseline bis Woche 12. • Anteil der Patienten mit einer PASI-Reduktion in Woche 12 getrennt nach PASI 75, PASI 90 und PASI 100. <p>Die Analysen der Endpunkte bis Woche 12 bzw. zu Woche 12 werden supportiv dargestellt, d.h. sie werden nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.</p> <p>Der Endpunkt Veränderung des PASI Scores von Baseline bis Woche 12 wird unterstützend dargestellt, d.h. es erfolgen keine Subgruppenanalysen.</p>
Abkürzungen: bzw.: beziehungsweise; ETN-ITT: Etanercept-Intention to Treat; max: Maximum; min: Minimum; PASI: Psoriasis Area and Severity Index.	

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

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

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

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene war niedrig. In den Ländern, in denen Etanercept zugelassen war, führten verblindete Assessoren die Wirksamkeitsbewertungen durch, um die statistische Validität aufrechtzuerhalten. Das ITT-Prinzip wurde bei der Analyse adäquat umgesetzt. Es lagen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte vor. Die Kriterien zur Ermittlung des PASI wurden a priori im CSP definiert. Das Verzerrungspotenzial für die Endpunkte ermittelt anhand des PASI wurde daher insgesamt als niedrig eingestuft.

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

Veränderung des PASI Scores von Baseline bis Woche 12

Die Veränderung des PASI Scores von Baseline bis Woche 12 bei Patienten der ETN-ITT Population ist in Tabelle 4-20 dargestellt.

Tabelle 4-20: Ergebnisse für die Veränderung des PASI Scores von Baseline bis Woche 12 in RCT IXORA-PEDS (ETN-Addendum) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ETN-ITT Population)

Studie Zielgröße Endpunkt	IXE		ETN		IXE vs. ETN
	Baseline	Veränderung ggü. Baseline	Baseline	Veränderung ggü. Baseline	MWD [95% KI]
	N MW (SD)	N LS Mean (SE) ^a	N MW (SD)	N LS Mean (SE) ^a	p-Wert ^a Hedges' g [95% KI]
IXORA-PEDS					
Morbidität: Veränderung des PASI Scores von Baseline bis Woche 12					
PASI Score	38 24,69 (6,70)	37 -22,59 (1,44)	30 24,78 (7,45)	29 -19,97 (1,57)	-2,62 [-5,67; 0,43] 0,091 -0,30 [-0,78; 0,18]
Abkürzungen: ETN: Etanercept; ggü: gegenüber; IXE: Ixekizumab; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; MMRM: Mixed Model of Repeated Measures; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; vs.: versus.					
^a Das MMRM-Modell umfasst Behandlung, Region, sPGA Score zu Baseline, Gewichtsklasse zu Baseline, Baselinewert, Visite, Interaktion Behandlung und Visite, Interaktion Baselinewert und Visite als fixe Faktoren (unstrukturierte Varianz-Kovarianz-Struktur).					

Von Baseline bis Woche 12 zeigte sich für die Veränderung des PASI Scores in der ETN-ITT Population kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Anteil der Patienten mit einer PASI-Reduktion in Woche 12

Der Anteil der Patienten der ETN-ITT Population mit einer PASI-Reduktion in Woche 12 ist in Tabelle 4-21 dargestellt.

Tabelle 4-21: Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit einer PASI-Reduktion von $\geq 75\%$, $\geq 90\%$ und 100% in Woche 12 in RCT IXORA-PEDS (ETN-Addendum) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ETN-ITT Population)

Studie Zielgröße Endpunkt	IXE Pat. mit Ereignis n/N (%)	ETN Pat. mit Ereignis n/N (%)	IXE vs. ETN		
			RR [95% KI] ^a	OR [95% KI] ^a	RD [95% KI] ^a
IXORA-PEDS					
Morbidität: Anteil der Patienten mit einer PASI-Reduktion in Woche 12					
PASI 75	32/38 (84,2)	19/30 (63,3)	1,33 [0,98; 1,80]	3,09 [0,86; 11,75]	20,9 [-0,8; 42,2]
				0,089	
PASI 90	29/38 (76,3)	12/30 (40,0)	1,91 [1,19; 3,06]	4,83 [1,52; 15,75]	36,3 [9,6; 57,1]
				0,003	
PASI 100	23/38 (60,5)	5/30 (16,7)	3,63 [1,57; 8,41]	7,67 [2,16; 30,50]	43,9 [17,3; 62,9]
				< 0,001	
Abkürzungen: ETN: Etanercept; IXE: Ixekizumab; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; OR: Odds Ratio; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; Pat.: Patienten; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; vs.: versus.					
^a Vergleich der Behandlungsgruppen mittels Fisher's Exact Test. Die Berechnung von RR, OR, sowie RD und den dazugehörigen 95%-Konfidenzintervallen erfolgte unadjustiert. Weitere Details siehe Abschnitt 4.2.5.2.					

In Woche 12 waren in der ETN-ITT Population die Anteile der Patienten mit einer PASI-Reduktion von $\geq 90\%$ und 100% im IXE-Arm jeweils statistisch signifikant höher im Vergleich zum ETN-Arm (PASI 90: 76,3% vs. 40,0%; RR = 1,91; 95% KI [1,19; 3,06]; p = 0,003; PASI 100: 60,5% vs. 16,7%; RR = 3,63; 95% KI [1,57; 8,41]; p < 0,001). Der Anteil der Patienten mit einer PASI-Reduktion von $\geq 75\%$ war zwischen den Behandlungsgruppen nicht statistisch signifikant unterschiedlich.

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.

Für die zu untersuchende Population liegt nur eine vergleichende Studie (IXORA-PEDS) vor. Damit entfällt die Durchführung von Metaanalysen. Eine Diskussion zur allgemeinen Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext findet sich in Abschnitt 4.3.1.2.1.

4.3.1.3.2.2 Juckreiz NRS – RCT

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

Tabelle 4-22: Operationalisierung von Juckreiz NRS

Studie	Operationalisierung
IXORA-PEDS	<p>Die Juckreiz NRS ist ein verlässliches, validiertes und sensitives Messinstrument zur Selbstbeurteilung des Juckreizes, welcher anhand einer numerischen Skala (NRS) von 0 (kein Juckreiz) bis 10 (schlimmster vorstellbarer Juckreiz) erfasst wird. Eine Reduktion um mindestens vier Punkte (≥ 4 Punkte) in der Juckreiz NRS stellt eine klinisch relevante Verringerung des Juckreizes dar.</p> <p>Für weitere Details zur Juckreiz NRS sowie zur statistischen Methodik siehe Abschnitt 4.2.5.2. Für weitere Details zum Verzerrungspotenzial siehe Tabelle 4-23.</p> <p>Folgende Endpunkte werden für Patienten in der ETN-ITT Population berichtet:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Veränderung des NRS Scores für Juckreiz von Baseline bis Woche 12. • Anteil der Patienten mit einer Reduktion des NRS Scores für Juckreiz um ≥ 4 Punkte in Woche 12. <p>Folgender Endpunkt wurde für Patienten in der ETN-Itch NRS Population ausgewertet:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anteil der Patienten mit einer Reduktion des NRS Scores für Juckreiz um ≥ 4 Punkte in Woche 12. <p>Die Analysen der Endpunkte bis Woche 12 bzw. zu Woche 12 werden supportiv dargestellt, d.h. sie werden nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.</p> <p>Der Endpunkt Veränderung des NRS Scores für Juckreiz von Baseline bis Woche 12 wird unterstützend dargestellt, d.h. es erfolgen keine Subgruppenanalysen.</p>
Abkürzungen: bzw.: beziehungsweise; ETN-ITT: Etanercept-Intention to Treat; 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 4-23: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Juckreiz NRS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene war niedrig. Die Patienten, die bei diesen Endpunkten als Endpunkterheber fungierten, waren im ETN-Arm nicht verblindet. Das ITT-Prinzip wurde bei der Analyse adäquat umgesetzt. Es lagen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte vor. Die Kriterien zur Erhebung der Endpunkte zum Juckreiz ermittelt anhand der Juckreiz NRS wurden a priori im CSP definiert. Das Verzerrungspotenzial wurde aufgrund der fehlenden Verblindung im ETN-Arm sowie der Erhebung des Fragebogens durch die Patienten insgesamt als hoch eingestuft.

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

Patientenberichtete Endpunkte wurden zu jeder relevanten Visite erhoben, sofern der Patient anwesend war und die Studie nicht abgebrochen hatte. Insgesamt haben nur ein Patient im IXE-Arm und ein Patient im ETN-Arm die Studie vorzeitig verlassen. Aus diesem Grund wird auf die Darstellung von Rücklaufquoten verzichtet.

Veränderung des NRS Scores für Juckreiz von Baseline bis Woche 12

Die Veränderung des NRS Scores für Juckreiz von Baseline bis Woche 12 bei Patienten in der ETN-ITT Population ist in Tabelle 4-24 dargestellt.

Tabelle 4-24: Ergebnisse für die Veränderung des NRS Scores für Juckreiz von Baseline bis Woche 12 in RCT IXORA-PEDS (ETN-Addendum) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ETN-ITT Population)

Studie Zielgröße Endpunkt	IXE		ETN		IXE vs. ETN
	Baseline N MW (SD)	Veränderung ggü. Baseline N LS Mean (SE) ^a	Baseline N MW (SD)	Veränderung ggü. Baseline N LS Mean (SE)	MWD [95% KI] p-Wert ^a Hedges' g [95% KI]
IXORA-PEDS					
Morbidität: Veränderung des NRS Scores für Juckreiz von Baseline bis Woche 12					
Juckreiz NRS Woche 1	38 5,2 (3,09)	38 -1,41 (0,42)	30 5,6 (2,92)	30 -0,67 (0,48)	-0,74 [-1,74; 0,27] 0,151 -0,28 [-0,76; 0,20]
Juckreiz NRS Woche 4	38 5,2 (3,09)	37 -2,94 (0,43)	30 5,6 (2,92)	30 -1,81 (0,49)	-1,13 [-2,18; -0,08] 0,035 -0,42 [-0,90; 0,06]
Juckreiz NRS Woche 8	38 5,2 (3,09)	37 -3,59 (0,45)	30 5,6 (2,92)	30 -2,32 (0,51)	-1,26 [-2,38; -0,15] 0,027 -0,45 [-0,93; 0,03]
Juckreiz NRS Woche 12	38 5,2 (3,09)	36 -3,88 (0,43)	30 5,6 (2,92)	28 -3,05 (0,49)	-0,83 [-1,87; 0,21] 0,115 -0,32 [-0,81; 0,17]
Abkürzungen: ETN: Etanercept; ggü: gegenüber; IXE: Ixekizumab; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; NRS: Numeric Rating Scale; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; vs.: versus.					
^a Das MMRM-Modell umfasst Behandlung, Region, sPGA Score zu Baseline, Gewichtsklasse zu Baseline, Baselinewert, Visite, Interaktion Behandlung und Visite, Interaktion Baselinewert und Visite als fixe Faktoren (unstrukturierte Varianz-Kovarianz-Struktur).					

Für die Veränderung des NRS Scores für Juckreiz von Baseline bis Woche 12 zeigte sich in der ETN-ITT Population kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

In der folgenden Abbildung 4-3 ist die Veränderung des NRS Scores für Juckreiz von Baseline bis Woche 12 grafisch dargestellt.

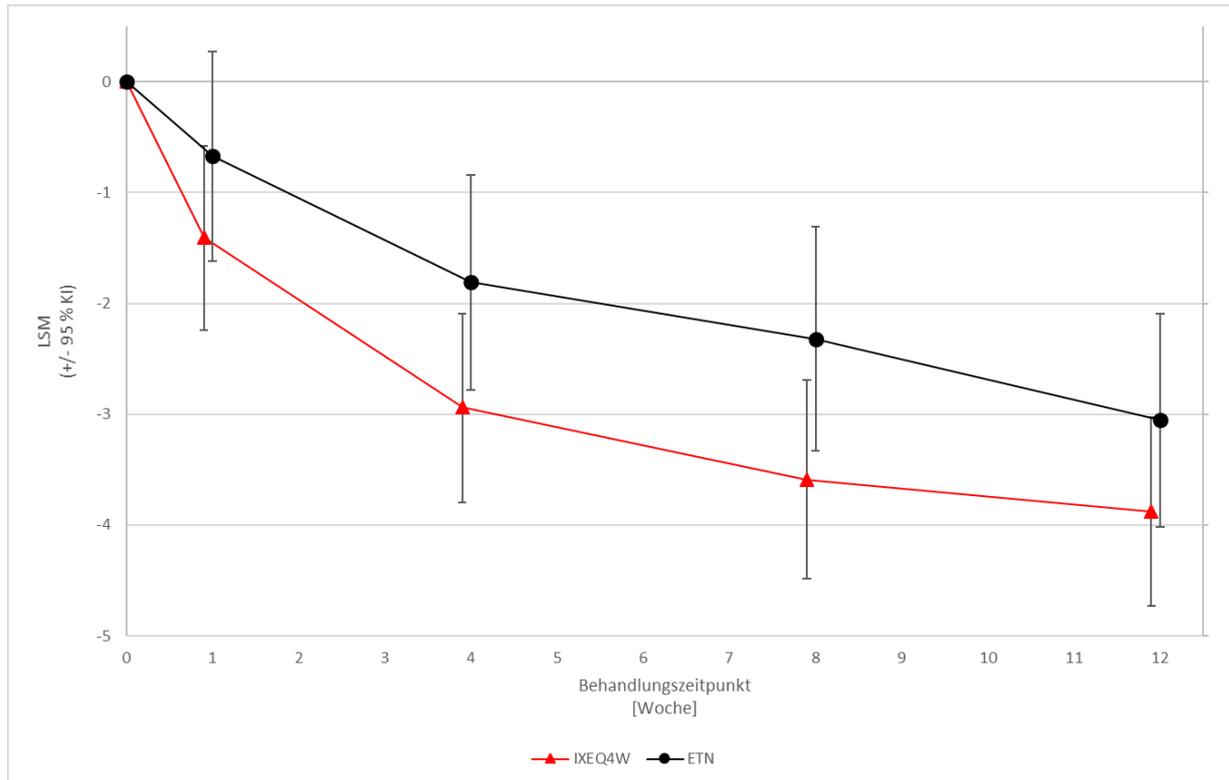


Abbildung 4-3: Veränderung des NRS Scores für Juckreiz von Baseline bis Woche 12 in RCT IXORA-PEDS (ETN-Addendum)

Abkürzungen: ETN: Etanercept; IXE: Ixekizumab; KI: Konfidenzintervall; LSM: Least Squares Mean; Q4W: einmal alle 4 Wochen.

Anteil der Patienten mit einer Reduktion des NRS Scores für Juckreiz um ≥ 4 Punkte in Woche 12

Der Anteil der Patienten mit einer Reduktion des NRS Scores für Juckreiz um ≥ 4 Punkte in Woche 12 gegenüber Baseline ist für die ETN-Itch NRS Population in Tabelle 4-25 und für die ETN-ITT Population in Tabelle 4-26 dargestellt.

Tabelle 4-25: Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit einer Reduktion des NRS Scores für Juckreiz um ≥ 4 Punkte in Woche 12 in RCT IXORA-PEDS (ETN-Addendum) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ETN-Itch NRS Population^a)

Studie Zielgröße Endpunkt	IXE	ETN	IXE vs. ETN		
	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)	RR [95% KI] ^b	OR [95% KI] ^b p-Wert ^b	RD [95% KI] ^b
IXORA-PEDS					
Morbidität: Anteil der Patienten mit einer Reduktion des NRS Scores für Juckreiz um ≥ 4 Punkte in Woche 12					
Reduktion der Juckreiz NRS	18/26 (69,2)	11/23 (47,8)	1,45 [0,88; 2,38]	2,45 [0,66; 9,29] 0,155	21,4 [-8,2; 47,8]
<p>Abkürzungen: ETN: Etanercept; IXE: Ixekizumab; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NRS: Numeric Rating Scale; OR: Odds Ratio; Pat.: Patienten; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; vs.: versus.</p> <p>^a ETN-Itch NRS Population definiert als Patienten in der ETN-ITT Population mit einem Juckreiz NRS Score ≥ 4 zu Baseline.</p> <p>^b Vergleich der Behandlungsgruppen mittels Fisher's Exact Test. Die Berechnung von RR, OR, sowie RD und den dazugehörigen 95%-Konfidenzintervallen erfolgte unadjustiert. Weitere Details siehe Abschnitt 4.2.5.2.</p>					

Zu Woche 12 unterschied sich der Anteil der Patienten mit einer Reduktion des NRS Scores für Juckreiz um ≥ 4 Punkte unter Berücksichtigung der ETN-Itch NRS Population nicht statistisch signifikant zwischen den Behandlungsarmen.

Tabelle 4-26: Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit einer Reduktion des NRS Scores für Juckreiz um ≥ 4 Punkte in Woche 12 in RCT IXORA-PEDS (ETN-Addendum) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ETN-ITT Population)

Studie Zielgröße Endpunkt	IXE	ETN	IXE vs. ETN		
	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)	RR [95% KI] ^a	OR [95% KI] ^a p-Wert ^a	RD [95% KI] ^a
IXORA-PEDS					
Morbidität: Anteil der Patienten mit einer Reduktion des NRS Scores für Juckreiz um ≥ 4 Punkte in Woche 12					
Reduktion der Juckreiz NRS	18/38 (47,4)	11/30 (36,7)	1,29 [0,73; 2,30]	1,55 [0,53; 4,66] 0,462	10,7 [-13,4; 33,6]
Abkürzungen: ETN: Etanercept; IXE: Ixekizumab; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NRS: Numeric Rating Scale; OR: Odds Ratio; Pat.: Patienten; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; vs.: versus.					
^a Vergleich der Behandlungsgruppen mittels Fisher's Exact Test. Die Berechnung von RR, OR, sowie RD und den dazugehörigen 95%-Konfidenzintervallen erfolgte unadjustiert. Weitere Details siehe Abschnitt 4.2.5.2.					

Zu Woche 12 konnte hinsichtlich des Anteils der Patienten mit einer Reduktion des NRS Scores für Juckreiz um ≥ 4 Punkte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen in der ETN-ITT Population festgestellt werden.

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

Für die zu untersuchende Population liegt nur eine vergleichende Studie (IXORA-PEDS) vor. Damit entfällt die Durchführung von Metaanalysen. Eine Diskussion zur allgemeinen Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext findet sich in Abschnitt 4.3.1.2.1.

4.3.1.3.2.3 Binäre Fragen zur Psoriasislokalisation – 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 Binäre Fragen zur Psoriasislokalisation

Studie	Operationalisierung
IXORA-PEDS	<p>Das Vorliegen einer Psoriasis in unterschiedlichen Psoriasislokalisationen wurde mittels einer binären Frage (ja/nein) erhoben. Zu den Psoriasislokalisationen gehörten die Regionen Gesicht, Nägel, Achsel sowie Genital- und Perianalbereich.</p> <p>Die vordefinierte Analyse der Nägel als Teil des Endpunktes Binäre Fragen zur Psoriasislokalisation wird im vorliegenden Dossier nicht dargestellt, da die psoriatische Nagelbeteiligung bereits im Endpunkt NAPSİ berücksichtigt und analysiert wird.</p> <p>Für weitere Details zu den binären Fragen zur Psoriasislokalisation sowie zur statistischen Methodik siehe Abschnitt 4.2.5.2.</p> <p>Für weitere Details zum Verzerrungspotenzial siehe Tabelle 4-28.</p> <p>Aufgrund der geringen Patientenzahlen werden die Analysen der relevanten Populationen (ETN-Face Ps Population, ETN-Axilla Ps Population, ETN-Genitals Ps Population und ETN-Perianal Region Ps Population) im Abschnitt 4.8 dargestellt.</p>
Abkürzungen: ETN: Etanercept; NAPSİ: Nail Psoriasis Severity Index; Ps: Psoriasis.	

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 Binäre Fragen zur Psoriasislokalisation in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene war niedrig. In Ländern, in denen Etanercept zugelassen war, führten verblindete Assessoren die Wirksamkeitsbewertungen durch, um die statistische Validität aufrechtzuerhalten. Das ITT-Prinzip wurde bei der Analyse adäquat umgesetzt. Es lagen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige

das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte vor. Die Kriterien zur Ermittlung der Erscheinungsfreiheit in den Regionen Gesicht, Achsel sowie Genital- und Perianalbereich wurden a priori im CSP definiert. Das Verzerrungspotenzial wurde daher insgesamt als niedrig eingestuft.

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

Die einzelnen Analysen des Endpunkts Binäre Fragen zur Psoriasislokalisierung wiesen geringe Patientenzahlen auf, sodass auf deren Basis keine aussagekräftigen Schlussfolgerungen gezogen werden konnten. Zu Studienbeginn wurde Psoriasis bei 23 Patienten im IXE-Arm und 21 Patienten im ETN-Arm im Gesicht, bei 12 Patienten im IXE-Arm und 5 Patienten im ETN-Arm im Achselbereich, bei 13 Patienten im IXE-Arm und 8 Patienten im ETN-Arm im Genitalbereich und bei 9 Patienten im IXE-Arm und 8 Patienten im ETN-Arm im Perianalbereich berichtet.

In Woche 12 berichteten insgesamt 12 Patienten aus der ETN-Face Ps Population (4 Patienten im IXE-Arm und 8 Patienten im ETN-Arm) eine Erscheinungsfreiheit im Gesicht. Jeweils bei einem Patienten in beiden Behandlungsarmen wurde zu Woche 12 (ETN-Axilla Ps Population und ETN-Genitals Ps Population) Erscheinungsfreiheit in der Achsel und im Genitalbereich dokumentiert. Erscheinungsfreiheit im Perianalbereich wurde zu Woche 12 unter Berücksichtigung der ETN-Perianal Region Ps Population nur bei 2 Patienten im ETN-Arm nachgewiesen.

Eine detaillierte Auflistung der Ergebnisse befindet sich im Abschnitt 4.8.

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.

Für die zu untersuchende Population liegt nur eine vergleichende Studie (IXORA-PEDS) vor. Damit entfällt die Durchführung von Metaanalysen. Eine Diskussion zur allgemeinen Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext findet sich in Abschnitt 4.3.1.2.1.

4.3.1.3.2.4 Nail Psoriasis Severity Index (NAPSI) – RCT

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

Tabelle 4-29: Operationalisierung von NAPSI

Studie	Operationalisierung
IXORA-PEDS	<p>Der Nail Psoriasis Severity Index (NAPSI) ist ein numerisches, verlässliches und objektives Instrument zur Bewertung des Schweregrades einer Nagel-Psoriasis (Nagelmatrix und Nagelbett). Der Wertebereich des NAPSI für die Bewertung der Fingernägel und Fußnägel bewegt sich zwischen 0 und 160 Punkten. Ein niedriger Punktwert spiegelt eine geringe Nagelbeteiligung wider. Demzufolge entspricht eine Abnahme der Punktzahl einer Verbesserung des Schweregrades der Nagel-Psoriasis.</p> <p>Für weitere Details zum NAPSI Score sowie zur statistischen Methodik siehe Abschnitt 4.2.5.2.</p> <p>Für weitere Details zum Verzerrungspotenzial siehe Tabelle 4-30.</p> <p>Folgende Endpunkte werden für Patienten in der ETN-NAPSI Population berichtet:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Veränderung des NAPSI Scores für psoriatische Nagelbeteiligung von Baseline bis Woche 12 • Anteil der Patienten mit Erreichen eines NAPSI Scores von 0 für psoriatische Nagelbeteiligung in Woche 12 <p>Folgender Endpunkt wird für Patienten in der ETN-ITT Population berichtet:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anteil der Patienten mit Erreichen eines NAPSI Scores von 0 für psoriatische Nagelbeteiligung in Woche 12 <p>Die Analysen der Endpunkte bis Woche 12 bzw. zu Woche 12 werden supportiv dargestellt, d.h. sie werden nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.</p> <p>Der Endpunkt Veränderung des NAPSI Scores für psoriatische Nagelbeteiligung von Baseline bis Woche 12 wird unterstützend dargestellt, d.h. es erfolgen keine Subgruppenanalysen.</p>
Abkürzungen: bzw.: beziehungsweise; ETN-ITT: Etanercept-Intention to Treat; NAPSI: Nail Psoriasis Severity Index.	

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

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

Tabelle 4-30: Bewertung des Verzerrungspotenzials für NAPSİ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde als niedrig eingestuft. In den Ländern, in denen Etanercept zugelassen war, führten verblindete Assessoren die Wirksamkeitsbewertungen durch, um die statistische Validität aufrechtzuerhalten. Das ITT-Prinzip wurde bei der Analyse adäquat umgesetzt. Es lagen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte vor. Die Kriterien zur Ermittlung der psoriatischen Nagelbeteiligung (NAPSİ) wurden a priori im CSP definiert. Das Verzerrungspotenzial wurde daher insgesamt als niedrig eingestuft.

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

Veränderung des NAPSİ Scores für psoriatische Nagelbeteiligung von Baseline bis Woche 12

Die Veränderung des NAPSİ Scores für psoriatische Nagelbeteiligung von Baseline bis Woche 12 ist für die ETN-NAPSİ Population in Tabelle 4-31 dargestellt.

Tabelle 4-31: Ergebnisse für die Veränderung des NAPSIScores für psoriatische Nagelbeteiligung von Baseline bis Woche 12 in RCT IXORA-PEDS (ETN-Addendum) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ETN-NAPSI Population^a)

Studie Zielgröße Endpunkt	IXE		ETN		IXE vs. ETN MWD [95% KI] p-Wert ^b Hedges' g [95% KI]
	Baseline	Veränderung ggü. Baseline	Baseline	Veränderung ggü. Baseline	
	N MW (SD)	N LS Mean (SE) ^b	N MW (SD)	N LS Mean (SE) ^b	
IXORA-PEDS					
Morbidität: Veränderung des NAPSIScores für psoriatische Nagelbeteiligung von Baseline bis Woche 12					
NAPSI	14 43,73 (35,41)	14 -15,11 (7,16)	6 29,67 (40,94)	4 1,96 (10,33)	-17,07 [-39,62; 5,47] 0,127 -0,63 [-1,71; 0,45]
Abkürzungen: ETN: Etanercept; ggü: gegenüber; IXE: Ixekizumab; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; NAPSI: Nail Psoriasis Severity Index; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; vs.: versus.					
^a Die ETN-NAPSI Population wurde definiert als alle Patienten in der ETN-ITT Population, die bei Baseline eine Nagelbeteiligung nach klinischem Befund aufwiesen. Für die Berechnung des NAPSIScores wurden sowohl Finger- als auch Zehennägel berücksichtigt.					
^b Das MMRM-Modell umfasst Behandlung, Region, sPGA Score zu Baseline, Gewichtsklasse zu Baseline, Baselinewert, Visite, Interaktion Behandlung und Visite, Interaktion Baselinewert und Visite als fixe Faktoren (unstrukturierte Varianz-Kovarianz-Struktur).					

Für die Veränderung des NAPSIScores von Baseline bis Woche 12 zeigte sich unter Berücksichtigung der ETN-NAPSI Population kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Anteil der Patienten mit Erreichen eines NAPSIScores von 0 für psoriatische Nagelbeteiligung in Woche 12

Der Anteil der Patienten mit Erreichen eines NAPSIScores von 0 für psoriatische Nagelbeteiligung in Woche 12 ist für die ETN-NAPSI Population in Tabelle 4-32 und für die ETN-ITT Population in Tabelle 4-33 dargestellt.

Tabelle 4-32: Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit Erreichen eines NAPSIScores von 0 für psoriatische Nagelbeteiligung in Woche 12 in RCT IXORA-PEDS (ETN-Addendum) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ETN-NAPSI Population^a)

Studie Zielgröße Endpunkt	IXE	ETN	IXE vs. ETN		
	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)	RR [95% KI] ^b	OR [95% KI] ^b p-Wert ^b	RD [95% KI] ^b
IXORA-PEDS					
Morbidität: Anteil der Patienten mit Erreichen eines NAPSIScores von 0 für psoriatische Nagelbeteiligung in Woche 12					
NAPSI Score von 0	4/14 (28,6)	1/4 (25,0)	1,14 [0,17; 7,55]	1,20 [0,07; 78,54] > 0,999	3,6 [-53,3; 46,1]
Abkürzungen: ETN: Etanercept; IXE: Ixekizumab; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NAPSI: Nail Psoriasis Severity Index; OR: Odds Ratio; Pat.: Patienten; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; vs.: versus.					
^a Die ETN-NAPSI Population wurde definiert als alle Patienten in der ETN-ITT Population, die bei Baseline eine Nagelbeteiligung nach klinischem Befund aufwiesen. Für die Berechnung des NAPSIScores wurden sowohl Finger- als auch Zehennägel berücksichtigt.					
^b Vergleich der Behandlungsgruppen mittels Fisher's Exact Test. Die Berechnung von RR, OR, sowie RD und den dazugehörigen 95%-Konfidenzintervallen erfolgte unadjustiert. Weitere Details siehe Abschnitt 4.2.5.2.					

In Woche 12 zeigte sich in der ETN-NAPSI Population bezüglich des Erreichens eines NAPSIScores von 0 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Tabelle 4-33: Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit Erreichen eines NAPSIScores von 0 für psoriatische Nagelbeteiligung in Woche 12 in RCT IXORA-PEDS (ETN-Addendum) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ETN-ITT Population)

Studie Zielgröße Endpunkt	IXE	ETN	IXE vs. ETN		
	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)	RR [95% KI] ^a	OR [95% KI] ^a p-Wert ^a	RD [95% KI] ^a
IXORA-PEDS					
Morbidität: Anteil der Patienten mit Erreichen eines NAPSIScores von 0 für psoriatische Nagelbeteiligung in Woche 12					
NAPSI Score von 0	4/38 (10,5)	1/30 (3,3)	3,16 [0,37; 26,80]	3,41 [0,31; 173,71] 0,374	7,2 [-7,7; 22,0]
Abkürzungen: ETN: Etanercept; IXE: Ixekizumab; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NAPSI: Nail Psoriasis Severity Index; OR: Odds Ratio; Pat.: Patienten; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; vs.: versus.					
^a Vergleich der Behandlungsgruppen mittels Fisher's Exact Test. Die Berechnung von RR, OR, sowie RD und den dazugehörigen 95%-Konfidenzintervallen erfolgte unadjustiert. Weitere Details siehe Abschnitt 4.2.5.2.					

In Woche 12 zeigte sich in der ETN-ITT Population bezüglich des Erreichens eines NAPSIScores von 0 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

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.

Für die zu untersuchende Population liegt nur eine vergleichende Studie (IXORA-PEDS) vor. Damit entfällt die Durchführung von Metaanalysen. Eine Diskussion zur allgemeinen Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext findet sich in Abschnitt 4.3.1.2.1.

4.3.1.3.2.5 Patient's Global Assessment of Disease Severity (PatGA) – RCT

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

Tabelle 4-34: Operationalisierung von PatGA

Studie	Operationalisierung
IXORA-PEDS	<p>Das Patient's Global Assessment of Disease Severity (PatGA) ist ein Messinstrument zur Selbstbeurteilung des Schweregrades der Psoriasis, welcher anhand einer numerischen Skala von 0 (keine Psoriasis) bis 5 (schlimmste jemals erfasste/aufgetretene Psoriasis) erfasst wird. Dabei wird eine Frage gestellt, die sich auf alle Domänen der Erkrankung bezieht.</p> <p>Für weitere Details zum PatGA sowie zur statistischen Methodik siehe Abschnitt 4.2.5.2.</p> <p>Für weitere Details zum Verzerrungspotenzial siehe Tabelle 4-35.</p> <p>Folgende Endpunkte werden für Patienten in der ETN-ITT Population berichtet:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Veränderung des PatGA Scores von Baseline bis Woche 12 • Anteil der Patienten mit Erreichen eines PatGA Scores von 0 oder 1 in Woche 12 <p>Die Analysen der Endpunkte bis Woche 12 bzw. zu Woche 12 werden supportiv dargestellt, d.h. sie werden nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.</p> <p>Der Endpunkt Veränderung des PatGA Scores von Baseline bis Woche 12 wird unterstützend dargestellt, d.h. es erfolgen keine Subgruppenanalysen.</p>
Abkürzungen: bzw.: beziehungsweise; ETN-ITT: Etanercept-Intention to Treat; PatGA: Patient's Global Assessment of Disease Severity.	

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 4-35: Bewertung des Verzerrungspotenzials für PatGA in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene war niedrig. Die Patienten, die bei diesen Endpunkten als Endpunkterheber fungierten, waren im ETN-Arm nicht verblindet. Das

ITT-Prinzip wurde bei der Analyse adäquat umgesetzt. Es lagen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte vor. Die Kriterien zur Ermittlung der Selbstbeurteilung durch die Patienten (PatGA) wurden a priori im CSP definiert.

Die statistische Analyse des kontinuierlichen Endpunktes sollte gemäß SAP ausschließlich mittels einer Kovarianzanalyse erfolgen [9]. Aus Gründen der Konsistenz und wegen der geringen Anzahl von fehlenden Werten wurde dieser Endpunkt mittels eines MMRM-Modells analysiert (für weitere Details siehe Abschnitt 4.2.5.2). Das Verzerrungspotenzial wurde insgesamt als hoch eingestuft.

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

Patientenberichtete Endpunkte wurden zu jeder relevanten Visite erhoben, sofern der Patient anwesend war und die Studie nicht abgebrochen hatte. Insgesamt haben nur ein Patient im IXE-Arm und ein Patient im ETN-Arm die Studie vorzeitig verlassen. Aus diesem Grund wird auf die Darstellung von Rücklaufquoten verzichtet.

Veränderung des PatGA Scores von Baseline bis Woche 12

Die Veränderung des PatGA Scores von Baseline bis Woche 12 in der ETN-ITT Population ist in Tabelle 4-36 dargestellt.

Tabelle 4-36: Ergebnisse für die Veränderung des PatGA Scores von Baseline bis Woche 12 in RCT IXORA-PEDS (ETN-Addendum) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ETN-ITT Population)

Studie Zielgröße Endpunkt	IXE		ETN		IXE vs. ETN MWD [95% KI] p-Wert ^a Hedges' g [95% KI]
	Baseline	Veränderung ggü. Baseline	Baseline	Veränderung ggü. Baseline	
	N MW (SD)	N LS Mean (SE) ^b	N MW (SD)	N LS Mean (SE)	
IXORA-PEDS					
Morbidität: Veränderung des PatGA Scores von Baseline bis Woche 12					
PatGA Woche 4	38 3,3 (1,14)	37 -1,75 (0,24)	30 3,7 (0,92)	30 -1,25 (0,27)	-0,51 [-1,06; 0,05] 0,072 -0,35 [-0,83; 0,13]
PatGA Woche 8	38 3,3 (1,14)	37 -2,26 (0,23)	30 3,7 (0,92)	30 -1,45 (0,26)	-0,81 [-1,35; -0,27] 0,004 -0,56 [-1,04; -0,07]
PatGA Woche 12	38 3,3 (1,14)	37 -2,45 (0,23)	30 3,7 (0,92)	28 -1,94 (0,26)	-0,51 [-1,06; 0,03] 0,064 -0,36 [-0,85; 0,13]
<p>Abkürzungen: ETN: Etanercept; ggü: gegenüber; IXE: Ixekizumab; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; PatGA: Patient's Global Assessment of Disease Severity; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; vs.: versus.</p> <p>^a Das MMRM-Modell umfasst Behandlung, Region, sPGA Score zu Baseline, Gewichtsklasse zu Baseline, Baselinewert, Visite, Interaktion Behandlung und Visite, Interaktion Baselinewert und Visite als fixe Faktoren (unstrukturierte Varianz-Kovarianz-Struktur).</p>					

Zu Woche 12 zeigte sich in der ETN-ITT Population kein statistisch signifikanter Unterschied in der Veränderung des PatGA Scores zwischen den Behandlungsarmen.

In der folgenden Abbildung 4-4 ist die Veränderung des PatGA Scores von Baseline bis Woche 12 grafisch dargestellt.

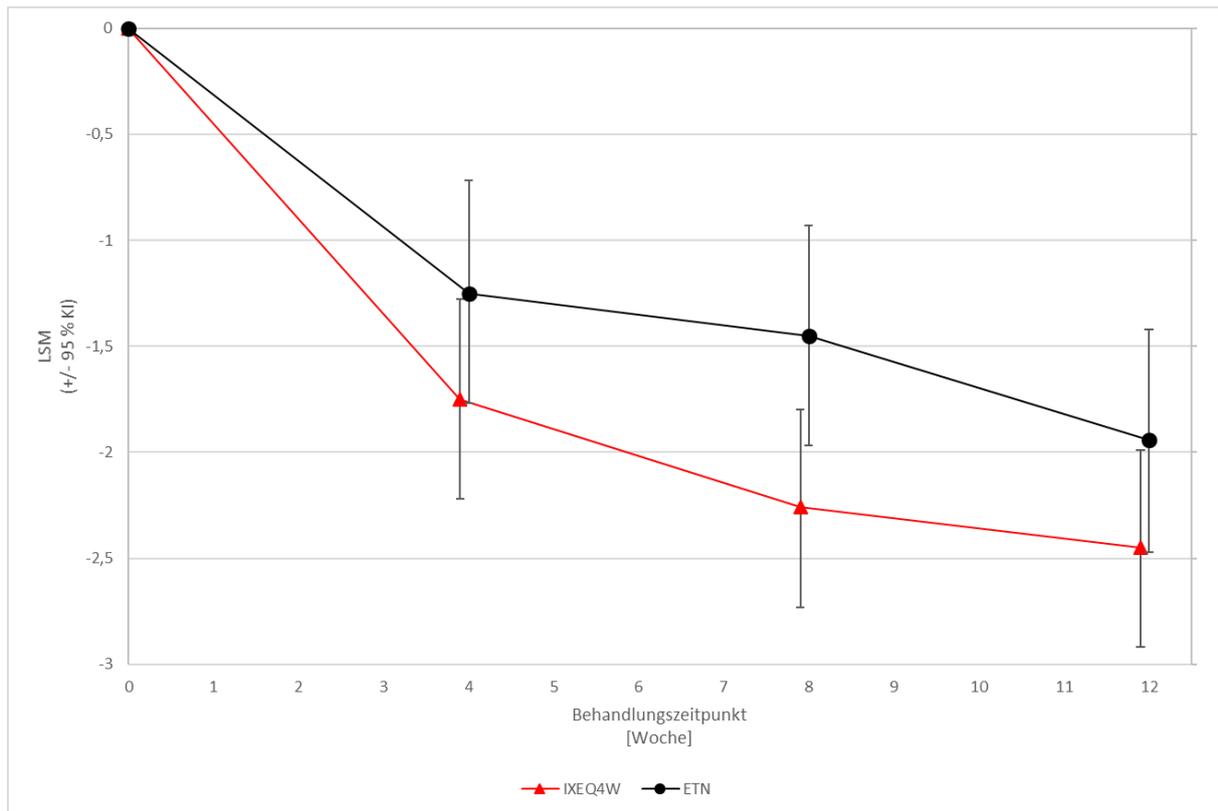


Abbildung 4-4: Veränderung des PatGA Scores von Baseline bis Woche 12 in RCT IXORA-PEDS (ETN-Addendum)

Abkürzungen: ETN: Etanercept; IXE: Ixekizumab; KI: Konfidenzintervall; LSM: Least Squares Mean; Q4W: einmal alle 4 Wochen.

Anteil der Patienten mit Erreichen eines PatGA Scores von 0 oder 1 in Woche 12

Der Anteil der Patienten der ETN-ITT Population mit Erreichen eines PatGA Score von 0 oder 1 in Woche 12 ist in Tabelle 4-37 dargestellt.

Tabelle 4-37: Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit Erreichen eines PatGA Scores von 0 oder 1 in Woche 12 in RCT IXORA-PEDS (ETN-Addendum) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ETN-ITT Population)

Studie Zielgröße Endpunkt	IXE	ETN	IXE vs. ETN		
	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)	RR [95% KI] ^a	OR [95% KI] ^a p-Wert ^a	RD [95% KI] ^a
IXORA-PEDS					
Morbidität: Anteil der Patienten mit Erreichen eines PatGA Scores 0 oder 1 in Woche 12					
PatGA Score von 0 oder 1	29/38 (76,3)	15/30 (50,0)	1,53 [1,02; 2,28]	3,22 [1,02; 10,38] 0,040	26,3 [1,7; 48,3]
Abkürzungen: ETN: Etanercept; IXE: Ixekizumab; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; PatGA: Patient's Global Assessment of Disease Severity; OR: Odds Ratio; Pat.: Patienten; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; vs.: versus.					
^a Vergleich der Behandlungsgruppen mittels Fisher's Exact Test. Die Berechnung von RR, OR, sowie RD und den dazugehörigen 95%-Konfidenzintervallen erfolgte unadjustiert. Weitere Details siehe Abschnitt 4.2.5.2.					

In Woche 12 hatten in der ETN-ITT Population statistisch signifikant mehr Patienten im IXE-Arm im Vergleich zum ETN-Arm einen PatGA Score von 0 oder 1 erreicht (RR: 1,53; 95% KI [1,02; 2,28]; p = 0,040). Ein PatGA Score von 0 oder 1 bedeutet eine nicht oder kaum vorliegende Beeinträchtigung durch die Schwere der Erkrankung. Demzufolge empfanden die Patienten im IXE-Arm nach 12-wöchiger Behandlung durchschnittlich eine geringere Beeinträchtigung durch die Psoriasis als die Patienten im ETN-Arm.

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.

Für die zu untersuchende Population liegt nur eine vergleichende Studie (IXORA-PEDS) vor. Damit entfällt die Durchführung von Metaanalysen. Eine Diskussion zur allgemeinen Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext findet sich in Abschnitt 4.3.1.2.1.

4.3.1.3.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität – RCT

4.3.1.3.3.1 (Children's) Dermatology Life Quality Index ([C]DLQI) – RCT

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

Tabelle 4-38: Operationalisierung von (C)DLQI

Studie	Operationalisierung
IXORA-PEDS	<p>Der CDLQI und DLQI sind krankheitsspezifische Patientenfragebögen mit sechs Domänen. Sie nehmen Werte zwischen 0 (keine Beeinträchtigung) und 30 (sehr starke Beeinträchtigung) an. Der CDLQI wurde von Patienten im Alter von 6 bis 16 Jahren ausgefüllt. Der DLQI wurde von Patienten ≥ 17 Jahre ausgefüllt.</p> <p>Für weitere Details zum (C)DLQI sowie zur statistischen Methodik siehe Abschnitt 4.2.5.2.</p> <p>Für weitere Details zum Verzerrungspotenzial siehe Tabelle 4-39.</p> <p>Folgende Endpunkte werden für Patienten in der ETN-ITT Population berichtet:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Veränderung des (C)DLQI Scores für krankheitsspezifische gesundheitsbezogene Lebensqualität von Baseline bis Woche 12. • Veränderung des CDLQI bzw. DLQI Scores (separate Auswertung sowie Darstellung der Einzel-Items) für krankheitsspezifische gesundheitsbezogene Lebensqualität von Baseline bis Woche 12. • Anteil der Patienten mit nicht oder kaum beeinträchtigter krankheitsspezifischer gesundheitsbezogener Lebensqualität ([C]DLQI Score von 0 oder 1) in Woche 12. <p>Die Analysen der Endpunkte bis Woche 12 bzw. zu Woche 12 werden supportiv dargestellt, d.h. sie werden nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.</p> <p>Die Endpunkte Veränderung des (C)DLQI Scores für krankheitsspezifische gesundheitsbezogene Lebensqualität von Baseline bis Woche 12 sowie Veränderung des CDLQI bzw. DLQI Scores (separate Auswertung sowie Darstellung der Einzel-Items) für krankheitsspezifische gesundheitsbezogene Lebensqualität von Baseline bis Woche 12 werden unterstützend dargestellt, d.h. es erfolgen keine Subgruppenanalysen.</p>
<p>Abkürzungen: bzw.: beziehungsweise; (C)DLQI: (Children's) Dermatology Life Quality Index; ETN-ITT: Etanercept-Intention to Treat.</p>	

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

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

Tabelle 4-39: Bewertung des Verzerrungspotenzials für (C)DLQI in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene war niedrig. Die Patienten, die bei diesen Endpunkten als Endpunkterheber fungierten, waren im ETN-Arm nicht verblindet. Das ITT-Prinzip wurde bei der Analyse adäquat umgesetzt. Es lagen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte vor. Die Kriterien zur Ermittlung der krankheitsspezifischen gesundheitsbezogenen Lebensqualität ([C]DLQI) wurden a priori im CSP definiert. Das Verzerrungspotenzial wurde aufgrund der fehlenden Verblindung im ETN-Arm sowie der Erhebung des Fragebogens durch die Patienten insgesamt als hoch eingestuft.

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

Patientenberichtete Endpunkte wurden zu jeder relevanten Visite erhoben, sofern der Patient anwesend war und die Studie nicht abgebrochen hatte. Insgesamt haben nur ein Patient im IXE-Arm und ein Patient im ETN-Arm die Studie vorzeitig verlassen. Aus diesem Grund wird auf die Darstellung von Rücklaufquoten verzichtet.

Das optimale Therapieziel eines (C)DLQI Total Scores von 0 oder 1 wurde sowohl für die erwachsene Population [14] als auch für die pädiatrische Population als relevant erachtet [40; 41]. Im Verfahren zu Dupilumab zu atopischer Dermatitis bei Jugendlichen bestätigte das IQWiG, dass bei Betrachtung der Responderanalyse die Unterschiede der beiden Fragebögen von untergeordneter Relevanz seien [39]. Insofern wird die kombinierte Auswertung dieses binären Endpunktes als adäquat angesehen.

Aufgrund der gegebenen Altersverteilung füllten insgesamt nur wenige Patienten den Fragebogen DLQI aus. Die Analyse der Veränderung des Gesamtscores von Baseline bis Woche 12 wurde daher sowohl kombiniert als auch separat für die beiden Fragebögen CDLQI

und DLQI durchgeführt. Die Analyse der Einzel-Items erfolgte nur separat aufgrund der geringfügig unterschiedlichen Domänen.

Die Veränderung des (C)DLQI Scores für krankheitsspezifische gesundheitsbezogene Lebensqualität von Baseline bis Woche 12 in der ETN-ITT Population ist in Tabelle 4-40 dargestellt.

Tabelle 4-40: Ergebnisse für die Veränderung des (C)DLQI Scores für krankheitsspezifische gesundheitsbezogene Lebensqualität von Baseline bis Woche 12 in RCT IXORA-PEDS (ETN-Addendum) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ETN-ITT Population)

Studie Zielgröße Endpunkt	IXE		ETN		IXE vs. ETN
	Baseline N MW (SD)	Veränderung ggü. Baseline N LS Mean (SE)	Baseline N MW (SD)	Veränderung ggü. Baseline N LS Mean (SE)	MWD [95% KI] p-Wert ^a Hedges' g [95% KI]
IXORA-PEDS					
Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Veränderung des (C)DLQI Scores von Baseline bis Woche 12					
(C)DLQI Woche 4	38 8,97 (5,70)	36 -3,71 (0,74)	30 8,66 (7,12)	30 -3,53 (0,84)	-0,17 [-1,98; 1,63] 0,848 -0,04 [-0,52; 0,44]
(C)DLQI Woche 8	38 8,97 (5,70)	36 -4,66 (0,74)	30 8,66 (7,12)	30 -4,54 (0,83)	-0,13 [-1,92; 1,67] 0,890 -0,03 [-0,51; 0,45]
(C)DLQI Woche 12	38 8,97 (5,70)	36 -5,91 (0,68)	30 8,66 (7,12)	27 -6,06 (0,77)	0,15 [-1,42; 1,72] 0,849 0,04 [-0,46; 0,53]
Abkürzungen: (C)DLQI: (Children's) Dermatology Life Quality Index; ETN: Etanercept; ggü: gegenüber; IXE: Ixekizumab; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; MMRN: Mixed Model of Repeated Measures; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; vs.: versus.					
^a Das MMRM-Modell umfasst Behandlung, Region, sPGA Score zu Baseline, Gewichtsklasse zu Baseline, Baselinewert, Visite, Interaktion Behandlung und Visite, Interaktion Baselinewert und Visite als fixe Faktoren (unstrukturierte Varianz-Kovarianz-Struktur).					

Von Baseline bis Woche 12 zeigte sich in der ETN-ITT Population für die Veränderung des (C)DLQI Scores für krankheitsspezifische gesundheitsbezogene Lebensqualität kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

In der folgenden Abbildung 4-5 ist die Veränderung des (C)DLQI Scores für krankheitsspezifische gesundheitsbezogene Lebensqualität von Baseline bis Woche 12 grafisch dargestellt.

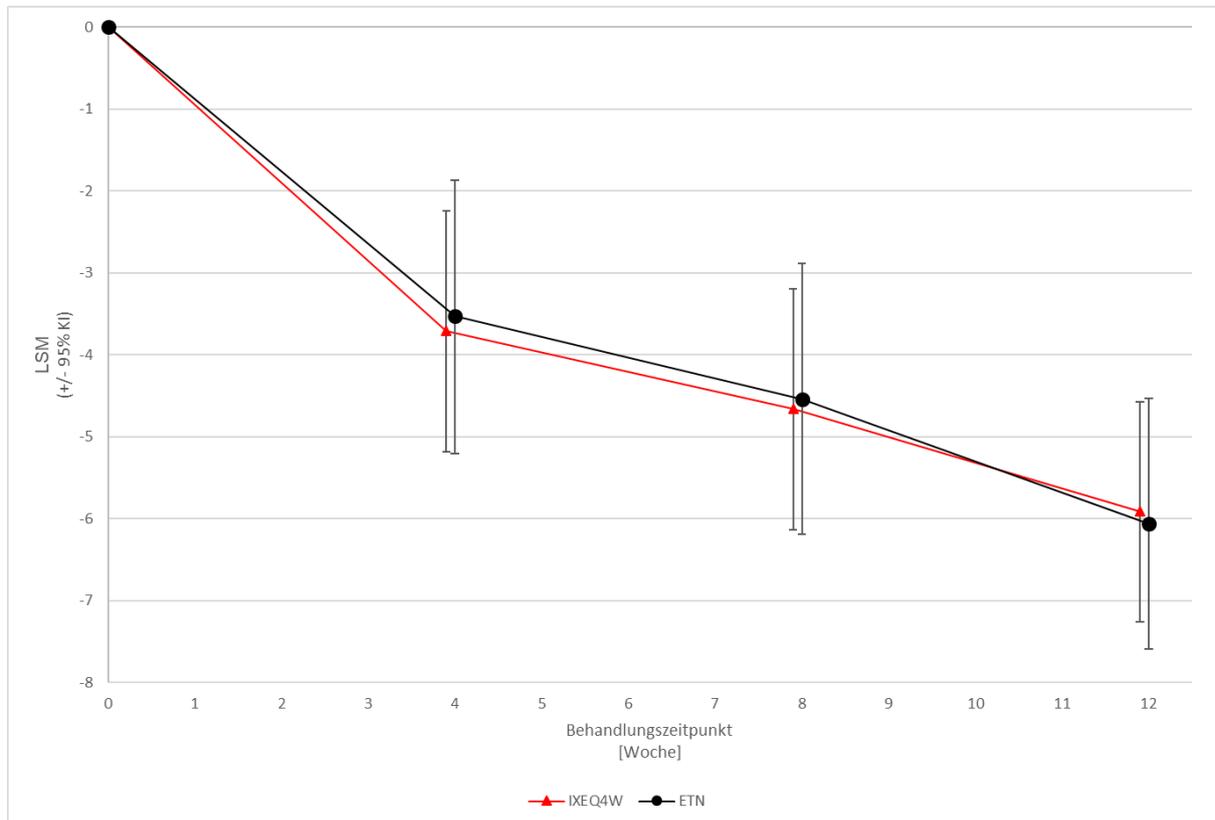


Abbildung 4-5: Veränderung des (C)DLQI Scores von Baseline bis Woche 12 in RCT IXORA-PEDS (ETN-Addendum)

Abkürzungen: ETN: Etanercept; IXE: Ixekizumab; KI: Konfidenzintervall; LSM: Least Squares Mean; Q4W: einmal alle 4 Wochen.

Die Veränderung des (C)DLQI Scores von Baseline bis Woche 12 in der ETN-ITT Population ist in Tabelle 4-41 für die Einzel-Items und getrennt nach CDLQI und DLQI dargestellt.

Tabelle 4-41: Ergebnisse für die Veränderung des CDLQI bzw. DLQI Scores (separate Auswertung sowie Darstellung der Einzel-Items) für krankheitsspezifische gesundheitsbezogene Lebensqualität von Baseline bis Woche 12 in RCT IXORA-PEDS (ETN-Addendum) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ETN-ITT Population)

Studie Zielgröße Endpunkt	IXE	ETN	IXE vs. ETN
	Veränderung ggü. Baseline N LS Mean (SE)	Veränderung ggü. Baseline N LS Mean (SE)	MWD [95% KI] p-Wert ^a Hedges' g [95% KI]
IXORA-PEDS			
Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Veränderung des CDLQI Scores von Baseline bis Woche 12			
CDLQI Gesamtscore	29 -5,57 (0,69)	21 -6,04 (0,79)	0,47 [-1,28; 2,21] 0,595 0,12 [-0,43; 0,68]
Symptome und Befinden	29 -1,96 (0,26)	21 -1,77 (0,29)	-0,19 [-0,80; 0,43] 0,551 -0,13 [-0,69; 0,42]
Freizeit	29 -1,64 (0,25)	21 -1,80 (0,29)	0,16 [-0,44; 0,77] 0,591 0,12 [-0,43; 0,67]
Schule oder Ferien	20 -0,45 (0,16)	16 -0,62 (0,18)	0,17 [-0,20; 0,55] 0,359 0,23 [-0,41; 0,88]
Persönliche Beziehungen	29 -0,68 (0,18)	21 -0,78 (0,20)	0,10 [-0,32; 0,52] 0,640 0,10 [-0,45; 0,66]
Schlaf	29 -0,56 (0,11)	21 -0,40 (0,13)	-0,16 [-0,42; 0,11] 0,252 -0,26 [-0,81; 0,30]

Studie Zielgröße Endpunkt	IXE	ETN	IXE vs. ETN
	Veränderung ggü. Baseline N LS Mean (SE)	Veränderung ggü. Baseline N LS Mean (SE)	MWD [95% KI] p-Wert ^a Hedges' g [95% KI]
Behandlung	29 -0,45 (0,10)	21 -0,57 (0,12)	0,12 [-0,12; 0,37] 0,325 0,22 [-0,33; 0,78]
Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Veränderung des DLQI Scores von Baseline bis Woche 12			
DLQI Gesamtscore	7 -7,18 (1,35)	6 -6,37 (1,60)	-0,81 [-5,29; 3,67] 0,698 -0,20 [-1,22; 0,82]
Symptome und Befinden	7 -2,52 (0,48)	6 -1,47 (0,57)	-1,06 [-2,70; 0,59] 0,179 -0,74 [-1,79; 0,31]
Tägliche Aktivitäten	7 -1,47 (0,42)	6 -1,59 (0,50)	0,11 [-1,33; 1,56] 0,863 0,09 [-0,92; 1,11]
Freizeit	7 -1,19 (0,34)	6 -1,46 (0,42)	0,27 [-0,92; 1,45] 0,620 0,26 [-0,76; 1,28]
Arbeit und Schule	7 -0,44 (0,15)	6 -0,68 (0,18)	0,23 [-0,29; 0,76] 0,338 0,52 [-0,51; 1,56]
Persönliche Beziehungen	7 -0,85 (0,27)	6 -0,71 (0,32)	-0,13 [-1,06; 0,79] 0,754 -0,17 [-1,18; 0,85]
Behandlung	7 -0,71 (0,20)	6 -0,44 (0,25)	-0,27 [-0,97; 0,43] 0,409 -0,44 [-1,47; 0,59]

Studie Zielgröße Endpunkt	IXE Veränderung ggü. Baseline N LS Mean (SE)	ETN Veränderung ggü. Baseline N LS Mean (SE)	IXE vs. ETN MWD [95% KI] p-Wert ^a Hedges' g [95% KI]
<p>Abkürzungen: CDLQI: Children's Dermatology Life Quality Index; DLQI: Dermatology Life Quality Index; ETN: Etanercept; ggü: gegenüber; IXE: Ixekizumab; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares; MWD: Mittelwertdifferenz; MMRN: Mixed Model of Repeated Measures; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; SE: Standardfehler; vs.: versus.</p> <p>^a Das MMRM-Modell umfasst Behandlung, Region, sPGA Score zu Baseline, Gewichtsklasse zu Baseline, Baselinewert, Visite, Interaktion Behandlung und Visite, Interaktion Baselinewert und Visite als fixe Faktoren, mit unstrukturierter Varianz-Kovarianz-Struktur.</p>			

In der ETN-ITT Population zeigte sich sowohl für die Veränderung der Scores der Einzel-Items als auch für die Veränderung der Gesamtscores der Fragebögen CDLQI und DLQI für krankheitsspezifische gesundheitsbezogene Lebensqualität von Baseline bis Woche 12 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Anteil der Patienten mit nicht oder kaum beeinträchtigter krankheitsspezifischer gesundheitsbezogener Lebensqualität ([C]DLQI Score von 0 oder 1) in Woche 12

Der Anteil der Patienten der ETN-ITT Population mit nicht oder kaum beeinträchtigter krankheitsspezifischer gesundheitsbezogener Lebensqualität ([C]DLQI Score von 0 oder 1) in Woche 12 ist in Tabelle 4-42 dargestellt.

Tabelle 4-42: Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit nicht oder kaum beeinträchtigter krankheitsspezifischer gesundheitsbezogener Lebensqualität ([C]DLQI Score von 0 oder 1) in Woche 12 in RCT IXORA-PEDS (ETN-Addendum) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ETN-ITT Population)

Studie Zielgröße Endpunkt	IXE	ETN	IXE vs. ETN		
	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)	RR [95% KI] ^a	OR [95% KI] ^a p-Wert ^a	RD [95% KI] ^a
IXORA-PEDS					
Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Anteil der Patienten mit nicht oder kaum beeinträchtigter krankheitsspezifischer gesundheitsbezogener Lebensqualität ([C]DLQI Score von 0 oder 1) in Woche 12					
(C)DLQI Score von 0 oder 1	21/38 (55,3)	14/30 (46,7)	1,18 [0,73; 1,91]	1,41 [0,49; 4,11] 0,626	8,6 [-16,1; 32,9]
Abkürzungen: (C)DLQI: (Children's) Dermatology Life Quality Index; ETN: Etanercept; IXE: Ixekizumab; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; OR: Odds Ratio; Pat.: Patienten; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; vs.: versus.					
^a Vergleich der Behandlungsgruppen mittels Fisher's Exact Test. Die Berechnung von RR, OR, sowie RD und den dazugehörigen 95%-Konfidenzintervallen erfolgte unadjustiert. Weitere Details siehe Abschnitt 4.2.5.2.					

In Woche 12 zeigte sich in der ETN-ITT Population bezüglich des Anteils der Patienten mit nicht oder kaum beeinträchtigter krankheitsspezifischer gesundheitsbezogener Lebensqualität ([C]DLQI Score von 0 oder 1) kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsrmen.

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.

Für die zu untersuchende Population liegt nur eine vergleichende Studie (IXORA-PEDS) vor. Damit entfällt die Durchführung von Metaanalysen. Eine Diskussion zur allgemeinen Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext findet sich in Abschnitt 4.3.1.2.1.

4.3.1.3.4 Sicherheit – RCT

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

Tabelle 4-43: Operationalisierung von Sicherheit

Studie	Operationalisierung
IXORA-PEDS	<p>Die unerwünschten Ereignisse (UE) wurden gemäß der MedDRA Version 22.0 klassifiziert. Für weitere Details zur Sicherheit sowie zur statistischen Methodik siehe Abschnitt 4.2.5.2. Für weitere Details zum Verzerrungspotenzial siehe Tabelle 4-44.</p> <p>Folgende Endpunkte werden für Patienten in der ETN-Safety Population berichtet:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anteil der Patienten mit UE bis Woche 12. • Anteil der Patienten mit schwerwiegenden UE (SUE) bis Woche 12. • Anteil der Patienten mit Therapieabbruch aufgrund von UE bis Woche 12. • Gesamtraten der UE differenziert nach Schweregrad bis Woche 12. • UE differenziert nach Systemorganklasse (SOC) und Preferred Term (PT) bis Woche 12, die bei mindestens 10% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind. • Anteil der Patienten mit UE von besonderem Interesse (AESI) bis Woche 12 (Gesamtraten und differenziert nach Schweregrad). <p>Die Angaben zu den Anteilen beziehen sich durchgehend auf Patienten mit mindestens einem Ereignis.</p> <p>Die Analysen der Endpunkte bis Woche 12 bzw. zu Woche 12 werden supportiv dargestellt, d.h. sie werden nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.</p>
<p>Abkürzungen: AESI: Adverse Event of Special Interest; bzw.: beziehungsweise; ETN: Etanercept; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Affairs; PT: Preferred Term; SOC: Systemorganklasse (System Organ Class); SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis.</p>	

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

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

Tabelle 4-44: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkte zur Sicherheit in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene war niedrig. Die Verabreichung von Etanercept erfolgte offen. Das ITT-Prinzip wurde bei der Analyse adäquat umgesetzt. Es lagen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Aspekte vor. Die Untersuchung der Sicherheitsvariablen wurde a priori im CSP definiert. Das Verzerrungspotenzial für alle Sicherheitsendpunkte wurde insgesamt als hoch eingestuft.

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

Anteil der Patienten mit unerwünschten Ereignissen bis Woche 12

Der Anteil der Patienten in der ETN-Safety Population mit Auftreten von jeglichen UE, UE nach Schweregrad, SUE sowie Therapieabbrüchen aufgrund von UE bis Woche 12 ist in Tabelle 4-45 dargestellt.

Tabelle 4-45: Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit unerwünschten Ereignissen bis Woche 12 in RCT IXORA-PEDS (ETN-Addendum) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ETN-Safety Population)

Studie Zielgröße Endpunkt	IXE	ETN	IXE vs. ETN		
	Pat. mit Ereignis n (%) N = 38	Pat. mit Ereignis n (%) N = 30	RR [95% KI] ^a	OR [95% KI] ^a p-Wert ^a	RD [95% KI] ^a
IXORA-PEDS					
Sicherheit: Anteil der Patienten mit unerwünschten Ereignissen bis Woche 12					
UE (Gesamtrate)	18 (47,4)	13 (43,3)	1,09 [0,64; 1,86]	1,18 [0,40; 3,44] 0,809	4,04 [-20,13; 27,66]
leicht	11 (28,9)	7 (23,3)	1,24 [0,55; 2,81]	1,34 [0,39; 4,77] 0,783	5,61 [-16,62; 27,40]
moderat	7 (18,4)	4 (13,3)	1,38 [0,45; 4,28]	1,47 [0,33; 7,58] 0,743	5,09 [-14,50; 23,23]
schwer	0	2 (6,7)	0,16 [0,01; 3,18]	0,15 [0,01; 3,20] 0,191	-6,67 [-22,70; 3,39]
SUE	1 (2,6)	1 (3,3)	0,79 [0,05; 12,11]	0,78 [0,01; 63,62] > 0,999	-0,70 [-14,84; 11,00]
Therapie- abbruch aufgrund von UE	0	0	n.b.	n.b. n.b.	n.b.
<p>Abkürzungen: ETN: Etanercept; IXE: Ixekizumab; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; n.b.: nicht berechenbar; OR: Odds Ratio; Pat.: Patienten; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus.</p> <p>^a Vergleich der Behandlungsgruppen mittels Fisher's Exact Test. Die Berechnung von RR, OR, sowie RD und den dazugehörigen 95%-Konfidenzintervallen erfolgte unadjustiert. Weitere Details siehe Abschnitt 4.2.5.2. Bei Patienten mit mehrfachem Auftreten desselben Ereignisses wurde nur das Ereignis mit dem höchsten Schweregrad gezählt.</p>					

Bis Woche 12 waren in der ETN-Safety Population die Anteile der Patienten mit UE und SUE zwischen den Behandlungsarmen ausgeglichen, so dass kein statistisch signifikanter Unterschied zu beobachten war.

Bei den UE nach Schweregrad waren die Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen ebenfalls nicht statistisch signifikant.

Kein Patient hat die Therapie aufgrund eines UE abgebrochen.

Anteil der Patienten mit unerwünschten Ereignissen nach SOC und PT bis Woche 12

Der Anteil der Patienten in der ETN-Safety Population mit UE, differenziert nach SOC und PT, die bis Woche 12 bei mindestens 10% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, ist in Tabelle 4-46 dargestellt.

Tabelle 4-46: Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit unerwünschten Ereignissen, differenziert nach SOC und PT, die bis Woche 12 bei mindestens 10% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, in RCT IXORA-PEDS (ETN-Addendum) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ETN-Safety Population)

Studie Zielgröße Endpunkt	IXE	ETN	IXE vs. ETN		
	Pat. mit Ereignis n (%) N = 38	Pat. mit Ereignis n (%) N = 30	RR [95% KI] ^a	OR [95% KI] ^a	RD [95% KI] ^a
IXORA-PEDS					
Sicherheit: Anteil der Patienten mit unerwünschten Ereignissen, die bei mindestens 10% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, bis Woche 12					
SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen	13 (34,2)	6 (20,0)	1,71 [0,74; 3,96]	2,08 [0,61; 7,74]	14,21 [-8,13; 35,25]
PT Nasopharyngitis	4 (10,5)	0	7,13 [0,40; 127,38]	7,96 [0,41; 153,86]	10,53 [-1,76; 24,80]
SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	7 (18,4)	2 (6,7)	2,76 [0,62; 12,34]	3,16 [0,53; 33,15]	11,75 [-5,87; 28,57]
SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	2 (5,3)	3 (10,0)	0,53 [0,09; 2,95]	0,50 [0,04; 4,73]	-4,74 [-21,78; 10,02]
Abkürzungen: ETN: Etanercept; IXE: Ixekizumab; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; OR: Odds Ratio; Pat.: Patienten; PT: Preferred Term; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse (System Organ Class); vs.: versus.					
^a Vergleich der Behandlungsgruppen mittels Fisher's Exact Test. Die Berechnung von RR, OR, sowie RD und den dazugehörigen 95%-Konfidenzintervallen erfolgte unadjustiert. Weitere Details siehe Abschnitt 4.2.5.2.					

Nur die drei SOCs Infektionen und parasitäre Erkrankungen, Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, sowie Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums traten

in der ETN-Safety Population bei mindestens 10% der Patienten in einem Behandlungsarm auf. Die Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen waren nicht statistisch signifikant.

UE, die bei mindestens 10% der Patienten in einem Behandlungsarm auftraten, umfassten nur den PT Nasopharyngitis. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war nicht statistisch signifikant.

Schwere UE und SUE, die bei mindestens 5% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, wurden weder im IXE-Arm noch im ETN-Arm beobachtet.

Anteil der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 12

Der Anteil der Patienten in der ETN-Safety Population mit UE von besonderem Interesse (AESI) bis Woche 12, als Gesamtrate und differenziert nach Schweregrad, ist in Tabelle 4-47 dargestellt. In der Tabelle werden nur diejenigen UE von besonderem Interesse aufgeführt, bei denen mindestens ein Ereignis in einem Behandlungsarm auftrat.

Tabelle 4-47: Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit AESI bis Woche 12 in RCT IXORA-PEDS (ETN-Addendum) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ETN-Safety Population)

Studie Zielgröße Endpunkt	IXE	ETN	IXE vs. ETN		
	Pat. mit Ereignis n (%) N = 38	Pat. mit Ereignis n (%) N = 30	RR [95% KI] ^a	OR [95% KI] ^a p-Wert ^a	RD [95% KI] ^a
IXORA-PEDS					
Sicherheit: Anteil der Patienten mit AESI bis Woche 12					
Infektionen ^b					
Gesamtrate	13 (34,2)	6 (20,0)	1,71 [0,74; 3,96]	2,08 [0,61; 7,74] 0,277	14,21 [-8,13; 35,25]
leicht	9 (23,7)	3 (10,0)	2,37 [0,70; 7,99]	2,79 [0,60; 17,47] 0,204	13,68 [-5,61; 32,01]
moderat	4 (10,5)	2 (6,7)	1,58 [0,31; 8,05]	1,65 [0,22; 19,34] 0,687	3,86 [-13,18; 19,01]
schwer	0	1 (3,3)	0,26 [0,01; 6,26]	0,26 [0,01; 6,50] 0,441	-3,33 [-17,22; 6,93]

Studie Zielgröße Endpunkt	IXE	ETN	IXE vs. ETN		
	Pat. mit Ereignis n (%) N = 38	Pat. mit Ereignis n (%) N = 30	RR [95% KI] ^a	OR [95% KI] ^a p-Wert ^a	RD [95% KI] ^a
Allergische Reaktionen/Überempfindlichkeiten <i>Keine Anaphylaxie</i>					
Gesamtrate	3 (7,9)	0	5,55 [0,30; 103,32]	6,01 [0,30; 121,09] 0,249	7,89 [-4,38; 21,78]
leicht	2 (5,3)	0	3,96 [0,20; 79,48]	4,18 [0,19; 90,38] 0,500	5,26 [-7,34; 17,91]
moderat	1 (2,6)	0	2,38 [0,10; 56,31]	2,44 [0,10; 62,06] > 0,999	2,63 [-10,27; 13,81]
schwer	0	0	n.b.	n.b. n.b.	n.b.
Chronisch entzündliche Darmerkrankungen <i>Entzündliche Darmerkrankungen – bestätigt durch Adjudizierung^c</i>					
Gesamtrate	1 (2,6)	0	2,38 [0,10; 56,31]	2,44 [0,10; 62,06] > 0,999	2,63 [-10,27; 13,81]
leicht	0	0	n.b.	n.b. n.b.	n.b.
moderat	1 (2,6)	0	2,38 [0,10; 56,31]	2,44 [0,10; 62,06] > 0,999	2,63 [-10,27; 13,81]
schwer	0	0	n.b.	n.b. n.b.	n.b.
<p>Abkürzungen: AESI: Adverse Event of Special Interest; ETN: Etanercept; IXE: Ixekizumab; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; n.b.: nicht berechenbar; OR: Odds Ratio; Pat.: Patienten; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; vs.: versus.</p> <p>^a Vergleich der Behandlungsgruppen mittels Fisher's Exact Test. Die Berechnung von RR, OR, sowie RD und den dazugehörigen 95%-Konfidenzintervallen erfolgte unadjustiert. Weitere Details siehe Abschnitt 4.2.5.2.</p> <p>^b Das AESI Infektionen wurde bereits in Tabelle 4-47 unter dem SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen berücksichtigt und erläutert.</p> <p>^c Wenn Ereignisse auf Colitis ulcerosa und Morbus Crohn hindeuteten, wurden die Daten dieser mutmaßlichen chronisch entzündlichen Darmerkrankungen gesammelt und die Ereignisse wurden von einem externen Clinical Events Committee (CEC) bewertet, das sich aus Gastroenterologen mit Expertise in chronisch entzündlichen Darmerkrankungen zusammensetzte.</p> <p>Bei Patienten mit mehrfachem Auftreten desselben Ereignisses wurde nur das Ereignis mit dem höchsten Schweregrad gezählt.</p>					

Es wurde nur bei den folgenden, prädefinierten AESI mindestens ein Ereignis berichtet: Infektionen, allergische Reaktionen/Überempfindlichkeiten und chronisch entzündliche Darmerkrankungen. Bei keinem dieser AESI fand sich jedoch ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Es wurden keine Ereignisse bei den folgenden prädefinierten AESI berichtet: hepatische Ereignisse, Zytopenien, Reaktionen an der Injektionsstelle, Malignitäten, Depressionen oder interstitielle Lungenerkrankungen.

Langzeit-Sicherheit

Die Generierung von Langzeitdaten zur Sicherheit ist von entscheidender Bedeutung für die Zulassung. Dies gilt insbesondere im Zusammenhang mit Kindern als einer besonders schutzbedürftigen Bevölkerungsgruppe. Die Darstellung der Langzeitsicherheitsdaten der Studie IXORA-PEDS dient als zusätzliche Evidenz, die das bereits bekannte gute Sicherheitsprofil von Ixekizumab unterstützt.

Bei den Analysen wurden die Patienten, die mindestens eine Dosis IXE erhalten haben, untersucht. Diese Gesamtgruppe besteht aus den folgenden unterschiedlichen Patientengruppen:

- PBO/IXE: Patienten, die zu Studienbeginn in den Placebo-Arm randomisiert wurden und nach der Periode 2 Ixekizumab erhalten haben.
- ETN/IXE: Patienten, die zu Studienbeginn in den Etanercept-Arm randomisiert wurden und nach der Periode 2 Ixekizumab erhalten haben.
- IXE/IXE: Patienten, die zu Studienbeginn in den IXE-Arm randomisiert wurden und nach Periode 2 die Behandlung mit Ixekizumab fortgesetzt haben.

Die generierten Daten werden im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung nur supportiv dargestellt und werden nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen. Die Angaben sind in Tabelle 4-48 dargestellt.

Tabelle 4-48: Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit unerwünschten Ereignissen (als Inzidenzrate) in RCT IXORA-PEDS mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Langzeit-Safety Population^a, basierend auf dem 48-Wochen-Datenbankschluss)

	PBO/IXE	ETN/IXE	IXE/IXE	Gesamt
Studie				
Zielgröße	Pat. mit Ereignis n (IR)	Pat. mit Ereignis n (IR)	Pat. mit Ereignis n (IR)	Pat. mit Ereignis n (IR)
Endpunkt	N = 53 [95% KI] ^b	N = 28 [95% KI] ^b	N = 115 [95% KI] ^b	N = 196 [95% KI] ^b
IXORA-PEDS				
Sicherheit: Anteil (Inzidenzrate) der Patienten mit unerwünschten Ereignissen				
Patientenjahre gesamt	65,3	22,2	166,4	253,9

Studie Zielgröße Endpunkt	PBO/IXE	ETN/IXE	IXE/IXE	Gesamt
	Pat. mit Ereignis n (IR) N = 53 [95% KI] ^b	Pat. mit Ereignis n (IR) N = 28 [95% KI] ^b	Pat. mit Ereignis n (IR) N = 115 [95% KI] ^b	Pat. mit Ereignis n (IR) N = 196 [95% KI] ^b
UE (Gesamtrate)	41 (62,8) [46,2; 85,2]	18 (81,2) [51,2; 128,9]	102 (61,3) [50,5; 74,4]	161 (63,4) [54,3; 74,0]
leicht	20 (30,6) [19,8; 47,5]	11 (49,6) [27,5; 89,6]	49 (29,4) [22,3; 39,0]	80 (31,5) [25,3; 39,2]
moderat	19 (29,1) [18,6; 45,6]	6 (27,1) [12,2; 60,3]	47 (28,2) [21,2; 37,6]	72 (28,4) [22,5; 35,7]
schwer	2 (3,1) [0,8; 12,2]	1 (4,5) [0,6; 32,0]	6 (3,6) [1,6; 8,0]	9 (3,5) [1,8; 6,8]
SUE	3 (4,6) [1,5; 14,2]	1 (4,5) [0,6; 32,0]	9 (5,4) [2,8; 10,4]	13 (5,1) [3,0; 8,8]
Therapieabbruch aufgrund von UE	0 (0) [0,0; 12,2]	0 (0) [0,0; 36,1]	3 (1,8) [0,6; 5,6]	3 (1,2) [0,4; 3,7]
UE von besonderem Interesse:				
Hepatische Ereignisse	3 (4,6) [1,5; 14,2]	0 (0) [0,0; 36,1]	1 (0,6) [0,1; 4,3]	4 (1,6) [0,6; 4,2]
Zytopenien	0 (0) [0,0; 12,2]	0 (0) [0,0; 36,1]	3 (1,8) [0,6; 5,6]	3 (1,2) [0,4; 3,7]
Infektionen	34 (52,1) [37,2; 72,8]	13 (58,6) [34,1; 101,0]	82 (49,3) [39,7; 61,2]	129 (50,8) [42,8; 60,4]
Allergische Reaktionen/Überempfindli- chkeiten	2 (3,1) [0,8; 12,2]	2 (9,0) [2,3; 36,1]	12 (7,2) [4,1; 12,7]	16 (6,3) [3,9; 10,3]
<i>Potenzielle Anaphylaxie</i>	0 (0) [0,0; 12,2]	0 (0) [0,0; 36,1]	0 (0) [0,0; 4,8]	0 (0) [0,0; 3,1]
<i>Keine Anaphylaxie</i>	2 (3,1) [0,8; 12,2]	2 (9,0) [2,3; 36,1]	12 (7,2) [4,1; 12,7]	16 (6,3) [3,9; 10,3]
Reaktionen an der Injektionsstelle	10 (15,3) [8,2; 28,5]	1 (4,5) [0,6; 32,0]	28 (16,8) [11,6; 24,4]	39 (15,4) [11,2; 21,0]
Malignitäten	0 (0) [0,0; 12,2]	0 (0) [0,0; 36,1]	0 (0) [0,0; 4,8]	0 (0) [0,0; 3,1]
Depressionen	1 (1,5) [0,2; 10,9]	1 (4,5) [0,6; 32,0]	4 (2,4) [0,9; 6,4]	6 (2,4) [1,1; 5,3]
Interstitielle Lungenerkrankungen	0 (0) [0,0; 12,2]	0 (0) [0,0; 36,1]	0 (0) [0,0; 4,8]	0 (0) [0,0; 3,1]
Chronisch entzündliche Darmerkrankungen				

Studie Zielgröße Endpunkt	PBO/IXE	ETN/IXE	IXE/IXE	Gesamt
	Pat. mit Ereignis n (IR) N = 53 [95% KI] ^b	Pat. mit Ereignis n (IR) N = 28 [95% KI] ^b	Pat. mit Ereignis n (IR) N = 115 [95% KI] ^b	Pat. mit Ereignis n (IR) N = 196 [95% KI] ^b
<i>Spezifische entzündliche Darmerkrankungen – nicht adjudiziert</i>	1 (1,5) [0,2; 10,9]	0 (0) [0,0; 36,1]	2 (1,2) [0,3; 4,8]	3 (1,2) [0,4; 3,7]
<i>Entzündliche Darmerkrankungen – bestätigt durch Adjudizierung</i>	1 (1,5) [0,2; 10,9]	0 (0) [0,0; 36,1]	3(1,8) [0,6; 5,6]	4 (1,6) [0,6; 4,2]

Abkürzungen: IR: Inzidenzrate; IXE: Ixekizumab; KI: Konfidenzintervall n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; Pat.: Patienten; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis.

^a Die Langzeit-Safety Population schließt alle Patienten ein, die mindestens eine Dosis IXE erhalten haben. Hierfür wurden die Perioden 2, 3 und 4 kombiniert ausgewertet.

^b Konfidenzintervalle wurden mittels Poisson Regression berechnet.

Bei Patienten mit mehrfachem Auftreten desselben Ereignisses wurde nur das Ereignis mit dem höchsten Schweregrad gezählt

Insgesamt sind UE bei 161 Patienten aufgetreten. Die meisten UE waren von leichter bis moderater Intensität. Es wurden SUE bei 13 Patienten berichtet. Therapieabbrüche aufgrund von UE sind bei 3 Patienten aufgetreten.

Die Langzeitsicherheitsdaten belegen die gute Sicherheit und Verträglichkeit von Ixekizumab. Das Sicherheitsprofil für Ixekizumab bei der Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit Plaque-Psoriasis stimmt mit dem bekannten Sicherheitsprofil aus Studien zur Plaque-Psoriasis bei erwachsenen Patienten sowie zur Psoriasis Arthritis und zur axialen Spondyloarthritis überein [2].

Eine integrierte Analyse evaluierte die Sicherheit und Verträglichkeit von Ixekizumab in den Indikationen Psoriasis, Psoriasis-Arthritis und axiale Spondyloarthritis 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 [57].

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.

Für die zu untersuchende Population liegt nur eine vergleichende Studie (IXORA-PEDS) vor. Damit entfällt die Durchführung von Metaanalysen. Eine Diskussion zur allgemeinen Übertragbarkeit der Studienergebnisse der 12-Wochen-Analyse auf den deutschen Versorgungskontext findet sich in Abschnitt 4.3.1.2.1.

Die Kriterien für die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext, die in Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben sind, treffen auch für die Langzeitsicherheitsanalysen zu. Die Durchführung der Studie gemäß der Empfehlungen der deutschen Behandlungsleitlinien sowie die mit der Fachinformation konforme Verabreichung von Ixekizumab und Etanercept gelten auch für diese Analyse [2; 17; 18]. Ebenso wurden hier Patienten berücksichtigt, die unter anderem in deutschen Studienzentren behandelt wurden.

Die Langzeitsicherheitsanalyse der Studie IXORA-PEDS berücksichtigt einen Wechsel der Medikation und mögliche damit verbundene Komplikationen, so dass der klinische Alltag reflektiert wird.

4.3.1.3.5 Subgruppenanalysen – RCT

Für die Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1.¹⁶

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

¹⁶ unbesetzt

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.

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.

Im RHCD Protocol Addendum (2) (ETN-Addendum) wurden keine Subgruppen a priori definiert, d.h. die Subgruppenanalysen wurden post hoc durchgeführt. In Abschnitt 4.2.5.5 findet sich eine ausführliche Beschreibung der Subgruppenanalysen und eine Begründung für die Wahl der Trennpunkte sowie für die Kategorisierung von quantitativen Merkmalen.

Für Endpunkte, die unterstützend dargestellt werden, erfolgten keine Subgruppenanalysen (siehe Tabelle 4-14).

Im Falle zu kleiner Stichprobengrößen oder wenn wenige bis keine Ereignisse vorlagen, wurde auf die Durchführung eines Interaktionstests verzichtet. Dies gilt für die folgenden Endpunkte:

- Gesamtmortalität
- Endpunkte zu binären Fragen zur Psoriasislokalisation
- Anteil der Patienten mit Erreichen eines NAPSI Scores von 0 für psoriatische Nagelbeteiligung
- Anteil der Patienten mit UE nach Schweregrad (moderat, schwer)

- Anteil der Patienten mit SUE
- Anteil der Patienten mit Therapieabbruch aufgrund von UE
- Anteil der Patienten mit AESI (außer Infektionen).

In Tabelle 4-49 findet sich eine Übersicht über die durchgeführten Subgruppenanalysen.

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

Tabelle 4-49: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen in RCT IXORA-PEDS (ETN-Addendum; Woche 12)

Merkmale Endpunkte (Operationalisierungen)	Geschlecht (weiblich vs. männlich)	Alter (< 12 Jahre vs. ≥ 12 Jahre)	Gewicht (≤ 50 kg vs. > 50 kg)	Ethnische Zugehörigkeit (Nicht- Hispanic oder Nicht-Latino vs. Hispanic oder Latino)	Geografische Region (Europäische Union vs. Rest der Welt)	Baseline PASI (PASI < 20 vs. PASI ≥ 20)	Baseline BSA (BSA < 20 % vs. BSA ≥ 20 %)	Vor- behandlung mit systemischer Therapie (außer Biologikum) (ja vs. nein)	Dauer der Erkrankung (> 0,5 bis ≤ 2 Jahre vs. > 2 Jahre)
Morbidität									
PASI									
Anteil der Patienten mit einer PASI-Reduktion von ≥ 75% in Woche 12	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Anteil der Patienten mit einer PASI-Reduktion von ≥ 90% in Woche 12	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Anteil der Patienten mit einer PASI-Reduktion von 100% in Woche 12	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Juckreiz NRS									
Anteil der Patienten mit einer Reduktion des NRS Scores für Juckreiz um ≥ 4 Punkte in Woche 12	○	○	○	○	○	○	○	○	○
PatGA									
Anteil der Patienten mit Erreichen eines PatGA Scores von 0 oder 1 in Woche 12	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Gesundheitsbezogene Lebensqualität									
(C)DLQI									
Anteil der Patienten mit Erreichen eines (C)DLQI Scores von 0 oder 1 in Woche 12	○	○	○	○	○	○	○	○	○

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

Merkmale Endpunkte (Operationalisierungen)	Geschlecht (weiblich vs. männlich)	Alter (< 12 Jahre vs. ≥ 12 Jahre)	Gewicht (≤ 50 kg vs. > 50 kg)	Ethnische Zugehörigkeit (Nicht- Hispanic oder Nicht-Latino vs. Hispanic oder Latino)	Geografische Region (Europäische Union vs. Rest der Welt)	Baseline PASI (PASI < 20 vs. PASI ≥ 20)	Baseline BSA (BSA < 20 % vs. BSA ≥ 20 %)	Vor- behandlung mit systemischer Therapie (außer Biologikum) (ja vs. nein)	Dauer der Erkrankung (> 0,5 bis ≤ 2 Jahre vs. > 2 Jahre)
Sicherheit									
Unerwünschte Ereignisse									
Anteil der Patienten mit UE bis Woche 12	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Anteil der Patienten mit UE nach Schweregrad bis Woche 12 (leicht)	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Anteil der Patienten mit AESI (Infektionen)	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Abkürzungen: AESI: Adverse Event of Special Interest; (C)DLQI: (Children's) Dermatology Life Quality Index; NRS: Numeric Rating Scale; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; PatGA: Patient's Global Assessment of Disease Severity; UE: unerwünschtes Ereignis. ○: Post hoc durchgeführte Subgruppenanalyse.									

Stellen Sie anschließend in -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.

Details zu den statistischen Methoden der Subgruppenanalysen finden sich in Abschnitt 4.2.5.5.

In Tabelle 4-50 sind die Ergebnisse aller durchgeführten Interaktionstests dargestellt.

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

Tabelle 4-50: Ergebnisse für die Interaktionsterme der Subgruppenanalysen je Endpunkt für RCT IXORA-PEDS (ETN-Addendum; Woche 12)

Merkmale Endpunkte (Operationalisierungen)	Geschlecht (weiblich vs. männlich)	Alter (< 12 Jahre vs. ≥ 12 Jahre)	Gewicht (≤ 50 kg vs. > 50 kg)	Ethnische Zugehörigkeit (Nicht- Hispanic oder Nicht-Latino vs. Hispanic oder Latino)	Geografische Region (Europäische Union vs. Rest der Welt)	Baseline PASI (PASI < 20 vs. PASI ≥ 20)	Baseline BSA (BSA < 20 % vs. BSA ≥ 20 %)	Vorbehandlung mit systemischer Therapie (außer Biologikum) (ja vs. nein)	Dauer der Erkrankung (> 0,5 bis ≤ 2 Jahre vs. > 2 Jahre)
Morbidität									
PASI									
Anteil der Patienten mit einer PASI-Reduktion von ≥ 75% in Woche 12	0,295	0,582	0,468	0,758	0,341	0,794	0,511	0,523	0,698
Anteil der Patienten mit einer PASI-Reduktion von ≥ 90% in Woche 12	0,744	0,931	0,780	0,906	0,551	0,516	0,926	0,631	0,856
Anteil der Patienten mit einer PASI-Reduktion von 100% in Woche 12	0,906	0,901	0,738	0,554	0,840	0,748	0,918	0,783	0,940
Juckreiz NRS									
Anteil der Patienten mit einer Reduktion des NRS Scores für Juckreiz um ≥ 4 Punkte in Woche 12	0,831	0,585	0,212	0,363	0,291	0,138	0,180	0,655	0,247
PatGA									
Anteil der Patienten mit Erreichen eines PatGA Scores von 0 oder 1 in Woche 12	0,682	0,482	0,890	0,953	0,158	0,356	0,321	0,390	0,794

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

Merkmale Endpunkte (Operationalisierungen)	Geschlecht (weiblich vs. männlich)	Alter (< 12 Jahre vs. ≥ 12 Jahre)	Gewicht (≤ 50 kg vs. > 50 kg)	Ethnische Zugehörigkeit (Nicht- Hispanic oder Nicht-Latino vs. Hispanic oder Latino)	Geografische Region (Europäische Union vs. Rest der Welt)	Baseline PASI (PASI < 20 vs. PASI ≥ 20)	Baseline BSA (BSA < 20 % vs. BSA ≥ 20 %)	Vorbehandlung mit systemischer Therapie (außer Biologikum) (ja vs. nein)	Dauer der Erkrankung (> 0,5 bis ≤ 2 Jahre vs. > 2 Jahre)
Gesundheitsbezogene Lebensqualität									
(C)DLQI									
Anteil der Patienten mit Erreichen eines (C)DLQI Scores von 0 oder 1 in Woche 12	0,921	0,778	0,704	0,153	0,104	0,604	0,595	0,278	0,785
Sicherheit									
Unerwünschte Ereignisse									
Anteil der Patienten mit UE bis Woche 12	0,282	0,785	0,993	0,185	0,128	0,926	0,906	0,422	0,361
Anteil der Patienten mit UE nach Schweregrad bis Woche 12 (leicht)	0,893	0,222	0,675	0,327	0,257	0,878	0,922	0,250	0,593
Anteil der Patienten mit AESI (Infektionen)	0,442	0,531	0,459	0,702	0,634	0,394	0,964	0,322	0,521
Abkürzungen: AESI: Adverse Event of Special Interest; (C)DLQI: (Children’s) Dermatology Life Quality Index; NRS: Numeric Rating Scale; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; PatGA: Patient’s Global Assessment of Disease Severity; UE: unerwünschtes Ereignis. Bei Patienten mit mehrfachem Auftreten desselben Ereignisses wurde nur das Ereignis mit dem höchsten Schweregrad gezählt.									

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.

In keiner der Analysen zeigten sich statistisch signifikante Interaktionen ($p < 0,05$) zwischen den Subgruppen. Detaillierte Ergebnisse zu allen durchgeführten Subgruppenanalysen befinden sich im Anhang 4-J.

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 4-51: Liste der eingeschlossenen Studien

Studie	Publikation [Quelle]	Registriereintrag [Quelle]	Studienprotokoll [Quelle]	Studienbericht [Quelle]
IXORA-PEDS	Ja Paller <i>et al.</i> 2020 [52]	Clinicaltrials.gov NCT03073200 [47] EU-CTR 2016-003331-38 [48] ICTRP 2016-003331-38- DE [49] NCT03073200 [50]	Protocol I1F-MC-RHCD (b) Multicenter, Double- Blind, Randomized, Placebo-Controlled Study to Evaluate Safety, Tolerability, and Efficacy of Ixekizumab in Patients from 6 to Less than 18 Years of Age with Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis [7] Protokoll Addendum I1F- MC-RHCD (2.1) [8]	RHCD Clinical Study Report - Multicenter, Double-Blind, Randomized, Placebo- Controlled Study to Evaluate Safety, Tolerability, and Efficacy of Ixekizumab in Patients from 6 to Less than 18 Years of Age with Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis [10] RHCD Clinical Study Report Addendum [11] RHCD Clinical Study Report - 48 weeks Report [51]

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 4-52: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

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

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in 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 4.3.1.3.1.**

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

Tabelle 4-53: 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 4-54: 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 4-55: 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 4-56: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1)
<Studie 1>	

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: 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 4.3.1.3.5.

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 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 4-57: 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 4-58: 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

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 4-59: 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 4-60: 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 4.3.1.3.5.

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

Die dargestellten Ergebnisse der Studie IXORA-PEDS aus der 12-Wochen-Analyse zeigen einen statistisch signifikanten Vorteil von Ixekizumab gegenüber Etanercept für die Endpunkte PASI 90, PASI 100 und PatGA (0/1) für Kinder und Jugendliche von 6-17 Jahren mit schwerer Plaque-Psoriasis. Gemäß G-BA können bei chronischen Erkrankungen nur dann Daten für die Ableitung eines Zusatznutzens genutzt werden, wenn eine Mindestbehandlungsdauer von 24 Wochen im Interventions- und Kontrollarm vorliegt. Da dies für die Studie IXORA-PEDS nicht zutrifft, erfolgte für die Ableitung des Zusatznutzens im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung ein Evidenztransfer von erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis auf Basis der bereits bewerteten Studie IXORA-S auf die

pädiatrische Population. Um diesen Evidenztransfer valide durchführen zu können, galt es nach Vorgabe des G-BA und der EMA folgende Kriterien zu erfüllen [58-62]:

Vergleichbarer Wirkmechanismus

Die Verteilung, Elimination und Wirkung von Arzneimitteln in den unterschiedlichen Populationen sind von entscheidender Bedeutung für einen möglichen Evidenztransfer. Hierfür werden die PK, die PD sowie der Wirkmechanismus des Arzneimittels untersucht.

Der monoklonale Antikörper Ixekizumab weist sowohl bei Erwachsenen als auch bei Kindern und Jugendlichen den gleichen Wirkmechanismus auf. Bei Ixekizumab handelt es sich um einen rekombinanten, humanisierten, monoklonalen Antikörper der IgG4-Subklasse, der spezifisch an das pro-inflammatorische Zytokin IL-17A bindet und dieses neutralisiert [2]. IL-17A ist ein wichtiger Mediator des Entzündungsgeschehens bei der Psoriasis. Es fördert den Entzündungsprozess, die Zerstörung des Gewebes sowie die Neoangiogenese und trägt somit entscheidend zum klinischen Bild der Psoriasis bei [63-65]. Ixekizumab wirkt diesem durch seine neutralisierende Wirkung entgegen.

Ixekizumab moduliert die biologischen Reaktionen, die durch IL-17A ausgelöst oder reguliert werden. Dosisabhängig kommt es unter der Behandlung mit Ixekizumab zu einer verminderten Epidermisdicke, einer verminderten Anzahl an proliferierenden Keratinozyten, T-Zellen und dendritischen Zellen sowie auch zu einer Reduktion der lokalen Entzündungsmarker [2].

Um die pharmakodynamischen und pharmakokinetischen Eigenschaften von Ixekizumab bei Kindern und Jugendlichen zu überprüfen, wurde in der Studie IXORA-PEDS ein Phase 2/3-PK-Modell basierend auf der erwachsenen Population verwendet, um eine Simulation der PK/PD durchzuführen.

Insgesamt konnte das PK-Modell die PK-Ergebnisse der Studie IXORA-PEDS vorhersagen. Der beobachtete PK-Talspiegel von Ixekizumab der pädiatrischen Population in Woche 12 ist mit dem der erwachsenen Population in Woche 12 vergleichbar. Die Daten der Studie IXORA-PEDS zeigten auch, dass die Serumkonzentration von Ixekizumab in den unterschiedlichen Gewichtsgruppen (≤ 50 kg vs. > 50 kg) ähnlich ist.

Ein Unterschied zwischen der pädiatrischen und der erwachsenen Population bezüglich der Pharmakologie wurde nicht nachgewiesen [2].

Vergleichbare Erkrankungsmanifestation und -progression

Psoriasis ist eine chronische, immun-vermittelte, entzündliche Erkrankung der Haut mit einer genetischen Prädisposition. Psoriasis tritt in unterschiedlichen Erscheinungsbildern und Schweregraden auf. Die chronische Plaque-Psoriasis ist die häufigste Erscheinungsform der Erkrankung. Charakteristisch für die Plaque-Psoriasis sind gut abgegrenzte entzündete Stellen, sogenannte Plaques, die typischerweise gerötet und mit übermäßiger Schuppung assoziiert sind und vorwiegend an den Streckseiten der Extremitäten sowie auf der Kopfhaut, am Rumpf und im Gesicht auftreten [28]. Man geht davon aus, dass die Ätiologie der Psoriasis auf einem

Zusammenspiel zwischen genetischen und Umweltfaktoren, Infektionen sowie Einflüssen der Lebensführung basiert [66; 67]. Die grundlegende Symptomatik ist über alle Altersgruppen hinweg ähnlich. Somit ist die Erkrankungsmanifestation und -progression in der Population der Erwachsenen und der Population der Kinder und Jugendlichen vergleichbar.

Ein Zusatznutzen in der erwachsenen Population liegt vor

Mit Beschluss vom 17. August 2017 wurde vom G-BA ein Zusatznutzen für das Anwendungsgebiet „Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie in Frage kommen“ für folgende Populationen und entsprechende ZVT für Ixekizumab festgestellt [14]:

- Population A:

Die ZVT für Ixekizumab zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie in Frage kommen, ist Fumarsäureester oder Ciclosporin oder Methotrexat oder Phototherapie.

In der Nutzenbewertung wurde die Studie RHBZ für die Feststellung des Zusatznutzens vorgelegt. In der Studie wurde die Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit von Ixekizumab gegenüber Fumarsäureester untersucht.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens:

Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen.

- Population B:

Die ZVT für Ixekizumab zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die auf andere systemische Therapien einschließlich Ciclosporin, Methotrexat oder PUVA nur unzureichend angesprochen haben, oder bei denen eine Kontraindikation oder Unverträglichkeit gegenüber solchen Therapien vorliegt, ist Adalimumab oder Infliximab oder Ustekinumab.

In der Nutzenbewertung wurde die Studie IXORA-S für die Feststellung des Zusatznutzens vorgelegt. In der Studie wurde die Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit von Ixekizumab gegenüber Ustekinumab untersucht.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens:

Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen.

Der hier vorgelegte Evidenztransfer fungiert als Basis für eine Übertragung des geringen Zusatznutzens von Ixekizumab gegenüber Ustekinumab von der erwachsenen Population (Population B) auf die pädiatrische Population.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie stimmt überein

Der G-BA hat am 27. Juni 2019 im Rahmen des Beratungsgespräches (Beratungsanforderung 2019-B-096) für die pädiatrische Population im vorliegenden Anwendungsgebiet den Wirkstoff Ustekinumab als mögliche ZVT festgelegt. Zum Zeitpunkt der Festlegung der ZVT konnten gemäß der Fachinformation Kinder und Jugendliche von 12-17 Jahren mit einer mittelschweren bis schweren Plaque-Psoriasis mit Ustekinumab behandelt werden. Für die erwachsene Population wurde Ustekinumab seitens des G-BA ebenfalls als ZVT festgelegt. Der Zusatznutzenbeschluss von 2017 zur erwachsenen Population wurde für die Teilpopulation B auf Basis der Studie IXORA-S getroffen, in der Ixekizumab gegenüber Ustekinumab untersucht wurde.

Vergleichbares klinisches Ansprechen (Wirksamkeit und Sicherheit)

Das Kriterium „*Vergleichbares klinisches Ansprechen (Wirksamkeit und Sicherheit)*“ wird im folgenden Abschnitt untersucht. Die Subgruppenanalysen der supportiven 12-Wochen-Analyse zeigten bereits, dass das „Alter“ in Bezug auf die Sicherheit und Wirksamkeit kein Effektmodifikator ist (Tabelle 4-50). Dies kann generell als Indikator für ein vom Alter unabhängiges klinisches Ansprechen gewertet werden.

Für die Untersuchung der Vergleichbarkeit des klinischen Ansprechens wird der direkte Vergleich der Wirkstoffe Ixekizumab und Ustekinumab aus der Studie IXORA-S herangezogen. Die Studie IXORA-S diene als Datenbasis für den Beschluss des G-BA für erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die auf andere systemische Therapien einschließlich Ciclosporin, Methotrexat oder PUVA nur unzureichend angesprochen haben, oder bei denen eine Kontraindikation oder Unverträglichkeit gegenüber solchen Therapien vorliegt. Da der Wirkstoff Ustekinumab vom G-BA sowohl für Kinder als auch für Erwachsene als ZVT festgelegt wurde, wurde die Teilpopulation B und somit die Studie IXORA-S für den Evidenztransfer berücksichtigt. Daher wird die Informationsbeschaffung auf diese Studie beschränkt.

In einem ersten Schritt wurden die Studienpopulationen der Studien IXORA-S und IXORA-PEDS auf die Ein- und Ausschlusskriterien der jeweils anderen Studie adjustiert (siehe Tabelle 4-3), um eine Vergleichbarkeit der Studienpopulationen zu ermöglichen. In einem zweiten Schritt wurden dann die Ergebnisse für die beiden adjustierten Studienpopulationen auf gleichgerichtete Effekte zu Woche 24 untersucht. Dies diene als Basis für die Übertragung der Evidenz der Erwachsenenpopulation (und damit des Zusatznutzens) auf Kinder und Jugendliche mit mittelschwerer bis schwerer Psoriasis.

Eine Übersicht der in diesem Dossier vorgelegten Analysen und deren Relevanz für die Ableitung des Zusatznutzens befindet sich in Tabelle 4-3.

Tabelle 4-61: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
IXORA-S	nein	ja	abgeschlossen	52 Wochen Datenbankschluss für die Woche-24-Analyse: 01. September 2016	Ixekizumab Ustekinumab

Die Information hat den Stand 25.05.2020.

Tabelle 4-62: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
Nicht zutreffend	

4.3.2.3.1.1 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

Am 25.05.2020 wurde eine Handsuche gezielt nach publizierten Daten zur Studie IXORA-S in PubMed durchgeführt und verlinkte Artikel im Studienregistereintrag auf clinicaltrials.gov gesucht. Dabei wurden vier Publikationen identifiziert:

- Blauvelt, A., Lomaga, M., Burge, R., Zhu, B., Shen, W., Shrom, D., Dossentbach, M. & Pinter, A. 2019. Greater cumulative benefits from ixekizumab versus ustekinumab treatment over 52 weeks for patients with moderate-to-severe psoriasis in a randomized, double-blinded phase 3b clinical trial. *Journal of Dermatological Treatment*. [68]
- Paul, C., Griffiths, C. E. M., van de Kerkhof, P. C. M., Puig, L., Dutronc, Y., Hennekes, C., Dossentbach, M., Hollister, K. & Reich, K. 2019. Ixekizumab provides superior efficacy compared with ustekinumab over 52 weeks of treatment: Results from IXORA-S, a phase 3 study. *J Am Acad Dermatol*, 80, 70-9.e3.[69]
- Reich, K., Pinter, A., Lacour, J. P., Ferrandiz, C., Micali, G., French, L. E., Lomaga, M., Dutronc, Y., Hennekes, C., Wilhelm, S., Hartz, S. & Paul, C. 2017. Comparison of ixekizumab with ustekinumab in moderate-to-severe psoriasis: 24-week results from IXORA-S, a phase III study. *Br J Dermatol*, 177, 1014-23.[70]
- Wasel, N., Thaçi, D., French, L. E., Conrad, C., Dutronc, Y., Gallo, G., Berggren, L. & Lacour, J.-P. 2020. Ixekizumab and Ustekinumab Efficacy in Nail Psoriasis in Patients with Moderate-to-Severe Psoriasis: 52-Week Results from a Phase 3, Head-to-Head Study (IXORA-S). *Dermatology and Therapy* [71].

Die neben der Studie IXORA-S im Zusammenhang mit dem Evidenztransfer relevante Studie IXORA-PEDS wurde im Rahmen einer systematischen bibliografischen Literaturrecherche identifiziert. Die Ergebnisse dieser Recherche finden sich unter Abschnitt 4.3.1.1.2.

4.3.2.3.1.2 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Die Suche in Studienregistern erfolgte gezielt nach Einträgen zur IXORA-S-Studie.

Tabelle 4-63: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – Weitere Untersuchungen 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)
IXORA-S	Clinicaltrials.gov NCT02561806 [72] EU-CTR 2015-000892-28 [73] ICTRP 2015-000892-28 [74] NCT02561806 [75]	ja	ja	abgeschlossen
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.				

Die Information hat den Stand 25.05.2020.

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

Tabelle 4-64: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – Weitere Untersuchungen 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 / Studienergebnisdatenbanken identifiziert (ja/nein)
IXORA-S	Dossier, Modul 4B, (Vorgangsnummer 2017-03-01-D-275) [76] Geltende Fassung AM-RL Ixezumab [77]	ja	ja ^b	ja
Abkürzungen: AM-RL = Arzneimittel-Richtlinie ^a Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA ^b Es wurde eine gezielte Suche durchgeführt.				

Zum Wirkstoff Ixekizumab sind zwei Nutzenbewertungsverfahren abgeschlossen:

- Vorgangsnummer 2017-03-01-D-275
 - Indikation: Plaque-Psoriasis (Hauterkrankungen), Beschluss vom 17.08.2017 [14]
- Vorgangsnummer 2018-03-01-D-343
 - Indikation: Psoriasis-Arthritis (Krankheiten des Muskel-Skelett-Systems), Beschluss vom 16.08.2018 [33]

Die Information hat den Stand 25.05.2020.

4.3.2.3.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-65: 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						
Nicht zutreffend.						
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
IXORA-S	nein	ja	nein	ja [12; 78]	ja [72-75]	ja [68-71; 76; 77]
^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. ^b Studie, für die der Unternehmer Sponsor war. ^c Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse. ^d Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.						

Die Information hat den Stand 25.05.2020.

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.

In Tabelle 4-10 wurde die Charakterisierung der Studie IXORA-PEDS bereits aufgeführt. In Tabelle 4-66 ist die Charakterisierung der für den Evidenztransfer ebenfalls relevanten Studie IXORA-S dargestellt.

Tabelle 4-66: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT IXORA-S mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
IXORA-S	RCT, doppelblind, 2-armig, parallel	Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die auf mindestens eine systemische Therapie einschließlich Ciclosporin, Methotrexat oder PUVA nur unzureichend angesprochen haben, oder bei denen eine Kontraindikation oder Unverträglichkeit gegenüber solchen Therapien vorliegt.	Ixekizumab (n = 136) Ustekinumab (n = 166)	Screening: bis zu 35 Tage Induktionsphase: bis Woche 12 Erhaltungsphase: nach Woche 12 bis Woche 52 Nachbeobachtung: mindestens 12 Wochen, bis zu 24 Wochen Optionale Continued Access Extension Period für Patienten im IXE-Arm: bis zu 24 Wochen.	Ort: Multizentrisch, international; 48 Zentren in 13 Ländern: Belgien, Deutschland, Frankreich, Italien, Kanada, Niederlande, Österreich, Polen, Schweden, Schweiz, Spanien, Ungarn, Vereinigtes Königreich. Zeitraum: Erster Patient randomisiert: 21. Oktober 2015. Letzter Patient beendete Woche 24: 03. August 2016. Datenbankschluss für die Woche-24-Analyse: 01. September 2016. Finaler Datenbankschluss: 15. Juni 2017.	Primärer Endpunkt: PASI 90 in Woche 12 Patientenrelevante sekundäre Endpunkte: Endpunkte zum Psoriasis Area and Severity Index (PASI). Betroffene Körperoberfläche (BSA). Endpunkte zum Juckreiz (Juckreiz NRS). Endpunkte zu Hautschmerzen (Hautschmerzen VAS). Gesichts- und Halsbeteiligung Beteiligung des Genitalbereichs Endpunkte zur psoriatischen Nagelbeteiligung (NAPSI). Gesundheitszustand (EQ-5D VAS). Endpunkte zur (krankheits-spezifischen) gesundheits-bezogenen Lebensqualität (SF-36, DLQI). Endpunkte zur Sicherheit ([S]UE, AESI).
<p>Abkürzungen: AESI: Adverse Event of Special Interest; BSA: Body Surface Area; DLQI: Dermatology Life Quality Index; EQ-5D: European Quality of Life 5 Dimensions; ggf.: gegebenenfalls; IXE: Ixekizumab; NAPSI: Nail Psoriasis Severity Index; NRS: Numeric Rating Scale; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; PUVA: Psoralen und Ultraviolett A Licht; RCT: Randomised Controlled Trial; SF-36: 36-Item Short Form Health Survey; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala.; z.B.: zum Beispiel</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.

In Tabelle 4-11 befindet sich die Charakterisierung der Interventionen der Studie IXORA-PEDS. Die Charakterisierung der Interventionen der Studie IXORA-S ist in Tabelle 4-67 dargestellt.

Tabelle 4-67: Charakterisierung der Interventionen – RCT IXORA-S mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	IXE-Arm	UST-Arm
IXORA-S	<p>Induktionsphase</p> <p>Subkutane Injektion von jeweils 80 mg:</p> <p>Initial: 160 mg (2 x 80 mg; Woche 0)</p> <p>Woche 2-12: 1 x 80 mg alle 2 Wochen (Woche 2, 4, 6, 8, 10 und 12)</p> <p>Plus entsprechendes Placebo</p> <p>Erhaltungsphase</p> <p>Subkutane Injektion von jeweils 80 mg alle 4 Wochen (Woche 16, 20, 24, 28, 32, 36, 40, 44 und 48)</p> <p>Plus entsprechendes Placebo</p>	<p>Induktionsphase</p> <p>Subkutane Injektion</p> <p>45 mg für Patienten ≤ 100 kg bzw. 90 mg für Patienten >100 kg in Woche 0 und Woche 4</p> <p>Plus entsprechendes Placebo</p> <p>Erhaltungsphase</p> <p>Subkutane Injektion von jeweils 45 mg für Patienten ≤ 100 kg bzw. 90 mg für Patienten > 100 kg in Woche 16, 28 und 40</p> <p>Plus entsprechendes Placebo</p>
Abkürzungen: IXE: Ixekizumab; kg: Kilogramm; mg: Milligramm; UST: Ustekinumab.		

Die Beschreibung der Studie IXORA-PEDS erfolgte in Abschnitt 4.3.1.2.1 und die Studie IXORA-S wird in Abschnitt 4.7.2 erläutert.

Für die Durchführung des Evidenztransfers wurden die Populationen der Studien IXORA-PEDS und IXORA-S auf die Ein- und Ausschlusskriterien der jeweils anderen Studie adjustiert, um eine Vergleichbarkeit der Populationen zu ermöglichen, die im Rahmen der klinischen Evaluation für eine Dauer von 24 Wochen mit Ixekizumab behandelt wurden.

Um den Effekt von Ixekizumab bei Kindern und Jugendlichen mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis zu untersuchen, sowie das Kriterium des G-BA bezüglich einer angemessenen Studiendauer zu erfüllen, wurden im Rahmen des Evidenztransfers nur diejenigen Patienten der Studie IXORA-PEDS berücksichtigt, die zu Studienbeginn auf Ixekizumab randomisiert wurden. Die Analysen umfassen den Zeitraum von 24 Wochen und basieren auf dem Datenbankschluss vom 25. November 2019.

Der Evidenztransfer basiert auf der Studie IXORA-S, da die Nutzenbewertung und die Attestierung des Zusatznutzens von Ixekizumab im Anwendungsgebiet „Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die auf andere systemische Therapien einschließlich Ciclosporin, Methotrexat oder PUVA nur unzureichend angesprochen haben, oder bei denen eine Kontraindikation oder Unverträglichkeit gegenüber solchen Therapien vorliegt“ mittels eines Vergleichs gegenüber Ustekinumab erfolgte. Ustekinumab wurde im Rahmen des Beratungsgesprächs (Beratungsanforderung 2019-B-096) vom 27. Juni 2019 seitens des G-BA als ZVT gemäß damaliger Zulassung für Kinder und Jugendliche von 12 bis 17 Jahren festgelegt [1]. Folglich wurde der Altersschnitt ≥ 12 Jahre für den Evidenztransfer bestimmt.

Da Ixekizumab in der Studie IXORA-S in Übereinstimmung mit der Fachinformation nach Initialdosis in einer Dosierung von 80 mg verabreicht wurde, wurden bei der Durchführung des Evidenztransfers nur Kinder und Jugendliche berücksichtigt, die > 50 kg wogen und folglich Ixekizumab in einer Dosierung von 80 mg erhalten haben.

Die Population der Studie IXORA-PEDS wurde wie folgt adjustiert:

- Patienten, die zu Studienbeginn in den IXE-Arm randomisiert wurden
- Alter ≥ 12 Jahre
- Gewicht von > 50 kg (folglich Behandlung mit IXE Q4W 80 mg)
- Vorbehandlung mit mindestens einer systemischen Therapie (einschließlich Ciclosporin, Methotrexat oder Phototherapie)
- Patienten, die eine Vorbehandlung mit Ustekinumab aufwiesen, wurden ausgeschlossen.

Für die Population aus der Studie IXORA-S wurden folgende Adjustierungen angewendet:

- PASI Score ≥ 12 , sPGA ≥ 3 und BSA $\geq 10\%$ zu Baseline
- Patienten, die eine Vorbehandlung mit Etanercept aufwiesen, wurden ausgeschlossen.

Die folgende Tabelle 4-68 zeigt die adjustierte Patientenzahl der Studie IXORA-PEDS nach der Anwendung der oben beschriebenen Kriterien.

Tabelle 4-68: Patientendisposition der Studie IXORA-PEDS (Evidenztransfer)

Studie (Sub)Population	n (%)
IXORA-PEDS	
Patienten, die zu Studienbeginn in den IXE-Arm randomisiert wurden.	115 (100)
Adjustierte IXORA-PEDS Population	
Patienten \geq 12 Jahre mit IXE Q4W 80 mg	79 (68,7)
Patienten \geq 12 Jahre mit IXE Q4W 80 mg und mindestens einer Vortherapie ^a	37 (32,2)
Patienten \geq 12 Jahre mit IXE Q4W 80 mg und mindestens einer Vortherapie^a und ohne Vorbehandlung mit UST	36 (31,3)
Abkürzungen: IXE: Ixekizumab; mg: Milligramm; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; UST: Ustekinumab; Q4W: einmal alle 4 Wochen	
^a Einschließlich Ciclosporin, Methotrexat oder Phototherapie	

Nach durchgeführter Adjustierung entsprachen 36 Patienten (31,3%) den oben aufgeführten Kriterien. Zusätzlich wurde die Population mit Patienten \leq 50 kg mit einer 40 mg IXE Therapie hinsichtlich ihrer Eignung für den Evidenztransfer untersucht. Diese Patientenpopulation wies nach der Adjustierung auf die oben genannten Kriterien jedoch eine zu geringe Patientenzahl (2 Patienten) auf. Aus diesem Grund wurde diese Subpopulation nicht weiter betrachtet. Hier gilt es jedoch noch einmal darauf hinzuweisen, dass im Rahmen der 12-Wochen-Analyse der Studie IXORA-PEDS das „Alter“ (< 12 und ≥ 12) keine effektmodifizierenden Einflüsse aufweist.

Die folgende Tabelle 4-69 zeigt die adjustierten Patientenzahlen der Studie IXORA-S nach der Anwendung der oben beschriebenen Kriterien.

Tabelle 4-69: Patientendisposition der Studie IXORA-S (Evidenztransfer)

Studie (Sub)Population	IXE	UST
	n (%)	n (%)
IXORA-S		
Randomisierte Patienten	136 (100)	166 (100)
Adjustierte IXORA-S Population		
Patienten mit PASI Score \geq 12, sPGA \geq 3 und BSA \geq 10% zu Baseline	116 (85,3)	141 (84,9)
Patienten mit PASI Score \geq 12, sPGA \geq 3 und BSA \geq 10% zu Baseline und ohne Vorbehandlung mit ETN	105 (77,2)	131 (78,9)
Abkürzungen: BSA: Body Surface Area; ETN: Etanercept; IXE: Ixekizumab; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; sPGA: static Physician Global Assessment; UST: Ustekinumab.		

In der Studie IXORA-PEDS erhielten die Patienten die Studienbehandlung mit Ixekizumab alle 4 Wochen. In der IXORA-S Studie bekamen die Patienten gemäß Fachinformation nach Initialdosierung in den ersten 12 Wochen alle 2 Wochen und für den Rest der Studie alle 4 Wochen Ixekizumab. Das Q2W-Dosierungsschema wurde bei Kindern und Jugendlichen nicht untersucht, da eine Injektion alle 2 Wochen als zu große Belastung für Kinder angesehen wurde. Zum Zeitpunkt der Studienplanung gab es darüber hinaus nur limitierte Erfahrungen mit Biologika bei Kindern und Jugendlichen. Des Weiteren legten Modellierungen für die Dosisfindung der Studie IXORA-PEDS den Schluss nahe, dass für das Q4W-Dosierungsschema für Kinder und Jugendliche vergleichbare Ergebnisse zu erwarten wären.

Für den Evidenztransfer wurden für die Studie IXORA-PEDS folgende Populationen definiert:

- Die nicht adjustierte IXORA-PEDS Population schließt alle Patienten ein, die zu Studienbeginn in den IXE-Arm randomisiert wurden. Diese Population umfasst 115 Patienten.
- Die adjustierte IXORA-PEDS Population schließt alle Patienten ein, die die oben aufgeführten Adjustierungskriterien (siehe Tabelle 4-68) erfüllen. Diese Population umfasst 36 Patienten.
- Die nicht adjustierte IXORA-PEDS Population [NAPSI Population] schließt alle Patienten ein, die zu Studienbeginn in den IXE-Arm randomisiert wurden und psoriatische Nagelbeteiligung entsprechend klinischer Beurteilung zu Baseline aufwiesen. Die Anzahl der Patienten in dieser Population beträgt 28 Patienten.
- Die adjustierte IXORA-PEDS Population [NAPSI Population], schließt alle Patienten mit psoriatischer Nagelbeteiligung entsprechend klinischer Beurteilung zu Baseline ein, die die oben aufgeführten Adjustierungskriterien (siehe Tabelle 4-68) erfüllen. Die Anzahl dieser Patienten liegt bei 15.

In der Tabelle 4-70 sind die Angaben zu den demografischen und Krankheitscharakteristika der nicht adjustierten IXORA-PEDS Population und der adjustierten IXORA-PEDS Population der Studie IXORA-PEDS dargestellt.

Tabelle 4-70: Charakterisierung der Studienpopulationen: Demografische und Krankheitscharakteristika zu Baseline in der RCT IXORA-PEDS mit dem zu bewertenden Arzneimittel (nicht adjustierte IXORA-PEDS Population^a/adjustierte IXORA-PEDS Population^b)

Studie	IXORA-PEDS	IXORA-PEDS
	IXE ^a	IXE ^b
Merkmal	N = 115	N = 36
	(Vor Adjustierung)	(Nach Adjustierung)
Demografische Charakterisierung		
Alter (Jahre)		
MW	13,7	15,1
SD	3,14	1,49
Altersgruppen (Anzahl [%])		
6	3 (2,6)	0
7	3 (2,6)	0
8	3 (2,6)	0
9	9 (7,8)	0
10	3 (2,6)	0
11	6 (5,2)	0
12	6 (5,2)	0
13	11 (9,6)	7 (19,4)
14	12 (10,4)	7 (19,4)
15	17 (14,8)	6 (16,7)
16	14 (12,2)	7 (19,4)
17	28 (24,3)	9 (25,0)
Geschlecht (Anzahl [%])		
Weiblich	63 (54,8)	19 (52,8)
Männlich	52 (45,2)	17 (47,2)
Ethnische Zugehörigkeit (Anzahl [%])		
Kaukasier	95 (83,3)	27 (75,0)
Schwarze oder Afro-Amerikaner	3 (2,6)	1 (2,8)
Amerik. Indianer oder Ureinwohner Alaskas	2 (1,8)	1 (2,8)
Asiaten	4 (3,5)	2 (5,6)
Ureinwohner Hawaiis oder andere pazifische Inselbewohner	0	0
Mehrere Zugehörigkeiten	10 (8,8)	5 (13,9)

Studie	IXORA-PEDS	
	IXE ^a N = 115 (Vor Adjustierung)	IXE ^b N = 36 (Nach Adjustierung)
Merkmal		
Geografische Region (Anzahl [%])		
USA/Kanada	53 (46,1)	15 (41,7)
EU	44 (38,3)	18 (50,0)
Rest der Welt	18 (15,7)	3 (8,3)
Gewicht (kg)		
MW	63,85	77,11
SD	24,94	22,01
Gewicht Kategorie (Anzahl [%])		
< 25 kg	2 (1,7)	0
≥ 25,0 kg bis ≤ 50 kg	29 (25,2)	0
> 50 kg	84 (73,0)	36 (100,0)
Body Mass Index (BMI) (kg/m²)		
MW	24,12	26,27
SD	6,77	6,54
Krankheitscharakteristika		
Zeit seit der Diagnose der Psoriasis (Jahre)		
MW	4,73	4,63
SD	3,26	2,73
Alter zum Zeitpunkt der Diagnose (Jahre)		
MW	9,5	11,0
SD	3,77	2,97
Baseline PASI Score		
MW	19,75	18,92
SD	7,51	6,99
Baseline NAPSI Score		
Anzahl der Patienten	34	13
MW	33,92	31,15
SD	29,52	28,71
Baseline NAPSI Score > 0 (Anzahl [%])		
Ja	34 (29,6)	13 (36,1)
Nein	0	0

Studie	IXORA-PEDS	IXORA-PEDS
	IXE ^a N = 115 (Vor Adjustierung)	IXE ^b N = 36 (Nach Adjustierung)
Nicht zutreffend	81 (70,4)	23 (63,9)
Baseline Juckreiz NRS Score		
MW	5,4	5,2
SD	2,75	2,59
Baseline Juckreiz NRS Kategorie (Anzahl [%])		
< 4	32 (27,8)	9 (25,0)
≥ 4	83 (72,2)	27 (75,0)
Baseline CDLQI Total Score		
Anzahl der Patienten	86	27
MW	8,5	6,8
SD	5,54	4,81
Baseline CDLQI Kategorie (Anzahl [%])		
Anzahl der Patienten	86	27
0	2 (2,3)	0
1	3 (3,5)	2 (7,4)
> 1	81 (94,2)	25 (92,6)
Baseline DLQI Total Score		
Anzahl der Patienten	26	9
MW	9,3	10,3
SD	4,90	5,45
Baseline DLQI Kategorie (Anzahl [%])		
Anzahl der Patienten	26	9
0	1 (3,8)	1 (11,1)
1	1 (3,8)	0
> 1	24 (92,3)	8 (88,9)
Vorbehandlung mit systemischer Therapie (Anzahl [%])		
Keine Vorbehandlung	76 (66,1)	7 (19,4)
Ausschließlich Nicht-Biologika (alle Nicht-Biologika)	34 (29,6)	26 (72,2)
Ausschließlich Biologika	0	0
Biologika und Nicht-Biologika	5 (4,3)	3 (8,3)

Studie	IXORA-PEDS	
	IXE ^a N = 115 (Vor Adjustierung)	IXE ^b N = 36 (Nach Adjustierung)
Merkmal		
Anzahl Psoriasis Vorbehandlungen mit Nicht-Biologika (Anzahl [%])		
0	76 (66,1)	7 (19,4)
1	32 (27,8)	25 (69,4)
2	5 (4,3)	3 (8,3)
≥ 3	2 (1,7)	1 (2,8)
Anzahl Psoriasis Vorbehandlungen mit Biologika (Anzahl [%])		
0	110 (95,7)	33 (91,7)
1	5 (4,3)	3 (8,3)
2	0	0
≥ 3	0	0
Vorbehandlung mit Phototherapie (Anzahl [%])		
Keine Vorbehandlung	90 (78,3)	20 (55,6)
Vorbehandlung	25 (21,7)	16 (44,4)
<p>Abkürzungen: BMI: Body Mass Index; CDLQI: Children's Dermatology Life Quality Index; DLQI: Dermatology Life Quality Index; IXE: Ixekizumab; MW: Mittelwert; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NAPSI: Nail Psoriasis Severity Index; NRS: Numeric Rating Scale; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; SD: Standardabweichung.</p> <p>^a Die nicht adjustierte IXORA-PEDS Population schließt Patienten ein, die zu Studienbeginn in den IXE-Arm randomisiert wurden.</p> <p>^b Die adjustierte IXORA-PEDS Population beinhaltet Patienten, die zu Studienbeginn in den IXE-Arm randomisiert wurden, sowie zu Studienbeginn mindestens 12 Jahre alt waren, ein Gewicht von > 50 kg aufwiesen, mindestens eine Vorbehandlung mit mindestens einer systemischen Therapie erhalten hatten und zuvor nicht mit Ustekinumab behandelt wurden.</p>		

Demografie der nicht adjustierten IXORA-PEDS Population und der adjustierten IXORA-PEDS Population der Studie IXORA-PEDS

Das mittlere (SD) Alter der Patienten betrug 13,7 (3,14) Jahre in der nicht adjustierten IXORA-PEDS Population und 15,1 (1,49) Jahre in der adjustierten IXORA-PEDS Population. Insgesamt waren 54,8% der Patienten in der nicht adjustierten IXORA-PEDS Population und 47,2% der Patienten in der adjustierten IXORA-PEDS Population weiblich. Die überwiegende Mehrheit der Patienten waren Kaukasier (83,3% in der nicht adjustierten IXORA-PEDS Population und 75,0% in der adjustierten IXORA-PEDS Population). Das mittlere (SD) Gewicht der Patienten betrug 63,9 (24,94) kg in der nicht adjustierten IXORA-PEDS Population und 77,1 (22,01) kg in der adjustierten IXORA-PEDS Population.

Patienten hatten einen mittleren (SD) BMI von 24,1 (6,77) in der nicht adjustierten IXORA-PEDS Population und 26,3 (6,54) in der adjustierten IXORA-PEDS Population.

Krankheitscharakteristika der nicht adjustierten IXORA-PEDS Population und der adjustierten IXORA-PEDS Population der Studie IXORA-PEDS zu Baseline

Die mittlere Zeit seit der Diagnose der Psoriasis-Erkrankung betrug 4,73 (3,26) Jahre in der nicht adjustierten IXORA-PEDS Population und 4,6 (2,73) Jahre in der adjustierten IXORA-PEDS Population. Der mittlere (SD) PASI Score zu Baseline lag bei 19,75 (7,51) in der nicht adjustierten IXORA-PEDS Population und 18,9 (6,99) in der adjustierten IXORA-PEDS Population. Der mittlere NAPS I Score (SD) zu Baseline lag bei 33,92 (29,52) in der nicht adjustierten IXORA-PEDS Population und 31,15 (28,71) in der adjustierten IXORA-PEDS Population. Zu Baseline wurde ein mittlerer Juckreiz NRS Score (SD) von 5,4 (2,75) in der nicht adjustierten IXORA-PEDS Population und 5,2 (2,59) in der adjustierten IXORA-PEDS Population ermittelt.

Zu Baseline betrug der mittlere (SD) CDLQI Total Score 8,5 (5,54) in der nicht adjustierten IXORA-PEDS Population und 6,8 (4,81) in der adjustierten IXORA-PEDS Population. Für Patienten ≥ 17 Jahre wurde der DLQI Total Score berechnet. Der mittlere (SD) DLQI Total Score betrug 9,3 (4,90) in der nicht adjustierten IXORA-PEDS Population und 10,3 (5,45) in der adjustierten IXORA-PEDS Population.

Vorthérapien der nicht adjustierten IXORA-PEDS Population und der adjustierten IXORA-PEDS Population der Studie IXORA-PEDS

Insgesamt hatten 66,1% der Patienten in der nicht adjustierten IXORA-PEDS Population und 19,4% der Patienten in der adjustierten IXORA-PEDS Population keine Vorbehandlung mit systemischer Therapie. Die Anzahl der Patienten, die eine Therapie mit einem Nicht-Biologikum erhalten haben, lag bei 34 (29,6%) in der nicht adjustierten IXORA-PEDS Population und 26 (72,2%) in der adjustierten IXORA-PEDS Population. Ausschließlich mit Biologika waren in beiden Populationen keine Patienten vorbehandelt. Eine Vortherapie mit Biologika und Nicht-Biologika wiesen 5 Patienten (4,3%) in der nicht adjustierten IXORA-PEDS Population und 3 Patienten (8,3%) in der adjustierten IXORA-PEDS Population auf. Insgesamt waren 25 Patienten (21,7%) der nicht adjustierten IXORA-PEDS Population sowie 16 Patienten (44,4%) der adjustierten IXORA-PEDS Population mit Phototherapie vorbehandelt.

Die Adjustierung der Populationen führte zu keinen wesentlichen Unterschieden in den Patientencharakteristika der beiden Populationen (nicht adjustierte IXORA-PEDS Population und adjustierte IXORA-PEDS Population). Die Unterschiede bezüglich des Alters, des Gewichts und der Anzahl der Vortherapien erklären sich durch die Implementierung der Adjustierungskriterien.

Für den Evidenztransfer wurden für die Studie IXORA-S folgende Populationen definiert:

- Die adjustierte IXORA-S Population schließt alle Patienten ein, die die oben aufgeführten Adjustierungskriterien (siehe Tabelle 4-69) erfüllen. Diese Population umfasst 105 Patienten im IXE-Arm und 131 Patienten im UST-Arm.
- Die adjustierte IXORA-S Population [NAPSI Population], schließt alle Patienten mit psoriatischer Nagelbeteiligung entsprechend klinischer Beurteilung zu Baseline ein, die die oben aufgeführten Adjustierungskriterien (siehe Tabelle 4-69) erfüllen. Diese Population umfasst 62 Patienten im IXE-Arm und 85 Patienten im UST-Arm.

In Tabelle 4-71 ist die Charakterisierung der Studienpopulation der Studie IXORA-S nach der Anwendung der Adjustierungskriterien (adjustierte IXORA-S Population) dargestellt.

Tabelle 4-71: Charakterisierung der Studienpopulation nach Behandlungsarm – RCT IXORA-S mit dem zu bewertenden Arzneimittel (adjustierte IXORA-S Population^a)

Studie	IXORA-S	
	IXE N = 105	UST N = 131
Merkmal		
Demografische Charakterisierung		
Alter (Jahre)		
MW	42,80	44,00
SD	12,97	13,20
Geschlecht (Anzahl [%])		
Weiblich	37 (35,2)	45 (34,4)
Männlich	68 (64,8)	86 (65,6)
Ethnische Zugehörigkeit (Anzahl [%])		
Kaukasier	97 (93,3)	124 (95,4)
Schwarze oder Afro-Amerikaner	3 (2,9)	1 (0,8)
Amerik. Indianer oder Ureinwohner Alaskas	0	0
Asiaten	2 (1,9)	4 (3,1)
Ureinwohner Hawaiis oder andere pazifische Inselbewohner	0	0
Mehrere Zugehörigkeiten	2 (1,9)	1 (0,8)
Unbekannt	1 (1,0)	1 (0,8)
Geografische Region (Anzahl [%])		
Europa	85 (81,0)	109 (83,2)
<i>Osteuropa</i>	22 (21,0)	30 (22,9)
<i>Westeuropa</i>	63 (60,0)	79 (60,3)
Nordamerika	20 (19,0)	22 (16,8)

Studie	IXORA-S	
	IXE N = 105	UST N = 131
Merkmal		
Gewicht (kg)		
MW	84,30	89,70
SD	19,80	24,44
Body Mass Index (BMI) (kg/m²)		
MW	28,20	29,70
SD	5,36	6,63
Krankheitscharakteristika		
Zeit seit der Diagnose der Psoriasis (Jahre)		
MW	17,1	18,2
SD	11,22	12,52
Baseline PASI Score		
MW	21,00	21,40
SD	7,56	9,11
Baseline NAPSI Score		
Anzahl der Patienten	62	85
MW	28,3	25,4
SD	19,49	20,91
Baseline Juckreiz NRS Score		
MW	6,6	6,4
SD	2,60	2,65
Baseline Juckreiz NRS Kategorie (Anzahl [%])		
< 4	16 (15,2)	23 (17,6)
≥ 4	89 (84,8)	108 (82,4)
Baseline DLQI Total Score		
MW	11,80	12,70
SD	7,26	7,36
Vorbehandlung mit systemischer Therapie (Anzahl [%])		
Keine Vorbehandlung	9 (8,6)	11 (8,4)
Ausschließlich Nicht-Biologika (alle Nicht-Biologika)	89 (84,8)	109 (83,2)
Ausschließlich Biologika	1 (1,0)	0
Biologika und Nicht-Biologika	6 (5,7)	11 (8,4)

Studie	IXORA-S	
	IXE	UST
Merkmal	N = 105	N = 131
Anzahl Psoriasis Vorbehandlungen mit Nicht-Biologika (Anzahl [%])		
0	50 (47,6)	46 (35,1)
1	42 (40,0)	65 (49,6)
2	11 (10,5)	18 (13,7)
≥ 3	2 (1,9)	2 (1,5)
Anzahl Psoriasis Vorbehandlungen mit Biologika (Anzahl [%])		
0	98 (93,3)	120 (91,6)
1	6 (5,7)	9 (6,9)
2	1 (1,0)	2 (1,5)
≥ 3	0	0
Vorbehandlung mit Phototherapie (Anzahl [%])		
Keine Vorbehandlung	43 (44,3)	45 (39,1)
Nur PUVA	16 (16,5)	27 (23,5)
Nur UV-B	38 (39,2)	43 (37,4)
PUVA und UV-B	0	0
Abkürzungen: BMI: Body Mass Index; DLQI: Dermatology Life Quality Index; IXE: Ixekizumab; MW: Mittelwert; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; SD: Standardabweichung; UST: Ustekinumab.		
^a Die adjustierte IXORA-S Population beinhaltet Patienten mit einem PASI Score ≥ 12 UND sPGA ≥ 3 , UND $\geq 10\%$ betroffener Körperoberfläche zu Baseline, die nicht zuvor mit Etanercept behandelt wurden.		

Demografie der adjustierten IXORA-S Population der Studie IXORA-S

Nach Adjustierung betrug das mittlere (SD) Alter der Patienten 42,8 (12,97) Jahre im IXE-Arm und 44,0 (13,20) Jahre im UST-Arm. Die meisten Patienten waren männlich (64,8% im IXE-Arm und 65,6% im UST-Arm). Die überwiegende Mehrheit der Patienten waren Kaukasier (93,3% im IXE-Arm und 95,4% im UST-Arm). Das mittlere (SD) Gewicht der Patienten betrug 84,0 (19,80) kg im IXE-Arm und 89,7 (24,44) kg im UST-Arm. Die Patienten im IXE-Arm wiesen einen mittleren (SD) BMI von 28,2 (5,36) und im UST-Arm von 29,7 (6,63) auf.

Krankheitscharakteristika der adjustierten IXORA-S Population der Studie IXORA-S zu Baseline

Die mittlere (SD) Dauer der Psoriasis-Erkrankung lag bei 18,0 (11,51) Jahren im IXE-Arm und 18,8 (12,46) Jahren im UST-Arm. Der mittlere (SD) PASI Score zu Baseline betrug 21,0 (7,56)

im IXE-Arm und 21,4 (9,11) im UST-Arm. Zu Baseline ergab sich ein mittlerer (SD) DLQI Total Score von 11,8 (7,26) im IXE-Arm und 12,7 (7,36) im UST-Arm. Zu Baseline wurde ein mittlerer NAPSIScore (SD) von 28,3 (19,49) im IXE-Arm und 25,4 (20,91) im UST-Arm ermittelt. Der mittlere Juckreiz NRS Score (SD) zu Baseline lag bei 6,6 (2,60) im IXE-Arm und 6,4 (2,65) im UST-Arm.

Vortherapien der adjustierten IXORA-S Population der Studie IXORA-S

Insgesamt hatten im Hinblick auf systemische Vortherapien 8,6% der Patienten im IXE-Arm und 8,4% der Patienten im UST-Arm keine Vorbehandlung. Die Anzahl der Patienten, die eine Therapie mit einem Nicht-Biologikum erhalten haben, lag bei 84,8% im IXE-Arm und 83,2% im UST-Arm. Eine Vorbehandlung mit ausschließlich Biologika wies nur ein Patient im IXE-Arm auf. Insgesamt wurden 6 Patienten (5,7%) im IXE-Arm und 11 Patienten (8,4%) im UST-Arm sowohl mit Biologika als auch mit Nicht-Biologika vortherapiert. Insgesamt hatten 44,3% der Patienten im IXE-Arm und 39,1% der Patienten im UST-Arm keine Vorbehandlung mit Phototherapie.

Die adjustierten Populationen umfassen knapp 80% der Ausgangspopulationen und die Adjustierung führte zu keinen wesentlichen Unterschieden in den Patientencharakteristika (siehe Abschnitt 4.7.2).

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Übertragbarkeit der Ergebnisse der adjustierten IXORA-PEDS Population der Studie IXORA-PEDS sowie der adjustierten IXORA-S Population der Studie IXORA-S auf den deutschen Versorgungskontext ist unter Berücksichtigung des Studiendesigns durch die Patientenpopulation gegeben.

Die Diagnose- und Behandlungsempfehlungen der deutschen Leitlinien wurden beim Design der beiden Studien IXORA-PEDS und IXORA-S berücksichtigt [17; 18]. Die Dosierung von Ixekizumab sowohl in der Population der Kinder/Jugendlichen als auch in der erwachsenen Population sowie von Ustekinumab wurde gemäß der Zulassung und der Fachinformation verabreicht.

Die demografischen und krankheitsspezifischen Charakteristika der nicht adjustierten IXORA-PEDS Population und der adjustierten IXORA-PEDS Population der Studie IXORA-PEDS sowie der adjustierten IXORA-S Population der Studie IXORA-S decken die vorgesehene Zielpopulation ab. Es konnten keine Einflussfaktoren ermittelt werden, die gegen eine Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext sprechen.

Die Vergleichbarkeit der Populationen der Studien IXORA-PEDS und IXORA-S wurde mittels der Adjustierungen ermöglicht. Die Endpunkte wurden sowohl in der Population der Erwachsenen als auch bei den Kindern und Jugendlichen zu Woche 24 erhoben und vergleichbar operationalisiert, so dass sie eine Aussage hinsichtlich der Effektrichtung erlauben. Zusammenfassend wurden die Kriterien für einen Evidenztransfer somit erfüllt.

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.

In beiden Studien IXORA-PEDS und IXORA-S traten keine Todesfälle auf, so dass der Endpunkt Gesamtmortalität nicht für den Evidenztransfer herangezogen wird.

Für den Evidenztransfer wurden ausschließlich Endpunkte herangezogen, welche die Grundlage für den Beschluss zum Verfahren von Ixekizumab bei erwachsenen Patienten bildeten.

In der folgenden Tabelle 4-72 sind die Endpunkte dargestellt, auf deren Grundlage der Evidenztransfer durchgeführt wurde. Die Endpunkte wurden sowohl in der Population der Erwachsenen als auch bei den Kindern/Jugendlichen zu Woche 24 erhoben und vergleichbar operationalisiert. Im Fall des Endpunktes NAPSII wurde die Operationalisierung des Endpunktes angepasst, um eine Vergleichbarkeit herzustellen (siehe Abschnitt 4.3.2.3.3.2).

Tabelle 4-72: Matrix der für den Evidenztransfer berücksichtigten Endpunkte

Messinstrument Endpunkt (Operationalisierung)	IXORA-PEDS	IXORA-S
Morbidität		
PASI		
Anteil der Patienten mit einer PASI-Reduktion von $\geq 75\%$	•	•
Anteil der Patienten mit einer PASI-Reduktion von $\geq 90\%$	•	•
Anteil der Patienten mit einer PASI-Reduktion von 100%	•	•
NAPSII		
Anteil der Patienten mit Erreichen eines NAPSII Scores von 0 für psoriatische Nagelbeteiligung	•	•
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
(C)DLQI		
Anteil der Patienten mit nicht oder kaum beeinträchtigter krankheitsspezifischer gesundheitsbezogener Lebensqualität ([C]DLQI Score von 0 oder 1)	•	•
Sicherheit		
UE		
Anteil der Patienten mit UE	•	•
SUE		
Anteil der Patienten mit SUE	•	•

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

Messinstrument Endpunkt (Operationalisierung)	IXORA-PEDS	IXORA-S
Therapieabbrüche aufgrund von UE		
Anteil der Patienten mit Therapieabbruch aufgrund von UE	•	•
UE von besonderem Interesse (AESI)		
Anteil der Patienten mit AESI (Inzidenz ≥ 4 Patienten in jeglichem Behandlungsarm der adjustierten Populationen)	•	•
Abkürzungen: AESI: Adverse Event of Special Interest; (C)DLQI: (Children's) Dermatology Life Quality Index; NAPSI: Nail Psoriasis Severity Index; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis.		

4.3.2.3.1 Psoriasis Area and Severity Index (PASI) – 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 4-73: Operationalisierung von PASI – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
IXORA-PEDS	Für weitere Details zum PASI siehe Abschnitt 4.2.5.2 und Abschnitt 4.3.1.3.2.1. Für weitere Details zum Verzerrungspotenzial siehe Tabelle 4-74.
IXORA-S	Für weitere Details zum PASI siehe Abschnitt 4.7. Für weitere Details zum Verzerrungspotenzial siehe Tabelle 4-74.

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.

Tabelle 4-74: Bewertung des Verzerrungspotenzials für PASI in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verbindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
IXORA-PEDS	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
IXORA-S	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene war für beide Studien niedrig. Sowohl in der Studie IXORA-PEDS als auch in der Studie IXORA-S waren das gesamte Studienpersonal sowie die Patienten gegenüber der Behandlung mit Ixekizumab verblindet. Das ITT-Prinzip wurde bei den Analysen adäquat umgesetzt. Es lagen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte vor. Die Kriterien zur Ermittlung des PASI wurden a priori im jeweiligen CSP der beiden Studien definiert. Das Verzerrungspotenzial für die Endpunkte ermittelt anhand des PASI wurde daher insgesamt als niedrig eingestuft.

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.

Die Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit einer PASI-Reduktion in der nicht adjustierten IXORA-PEDS Population und der adjustierten IXORA-PEDS Population der Studie IXORA-PEDS befinden sich in Tabelle 4-75.

Tabelle 4-75: Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit einer PASI-Reduktion von $\geq 75\%$, $\geq 90\%$ und 100% in Woche 24 in RCT IXORA-PEDS mit dem zu bewertenden Arzneimittel (nicht adjustierte IXORA-PEDS Population^a/adjustierte IXORA-PEDS Population^b)

Studie Zielgröße Endpunkt	IXE ^a (Vor Adjustierung)	IXE ^b (Nach Adjustierung)
	Pat. mit Ereignis n/N (%) [95% KI] ^c	Pat. mit Ereignis n/N (%) [95% KI] ^c
IXORA-PEDS		
Morbidität: Anteil der Patienten mit einer PASI-Reduktion in Woche 24		
PASI 75	103/115 (89,6) [84,0; 95,2]	32/36 (88,9) [78,6; 99,2]
PASI 90	95/115 (82,6) [75,7; 89,5]	29/36 (80,6) [67,6; 93,5]
PASI 100	59/115 (51,3) [42,2; 60,4]	14/36 (38,9) [23,0; 54,8]

Studie Zielgröße Endpunkt	IXE ^a	IXE ^b
	(Vor Adjustierung)	(Nach Adjustierung)
	Pat. mit Ereignis n/N (%) [95% KI] ^c	Pat. mit Ereignis n/N (%) [95% KI] ^c
Abkürzungen: IXE: Ixekizumab; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; Pat.: Patienten.		
^a Die nicht adjustierte IXORA-PEDS Population schließt Patienten ein, die zu Studienbeginn in den IXE-Arm randomisiert wurden.		
^b Die adjustierte IXORA-PEDS Population beinhaltet Patienten, die zu Studienbeginn in den IXE-Arm randomisiert wurden, sowie zu Studienbeginn mindestens 12 Jahre alt waren, ein Gewicht von > 50 kg aufwiesen, mindestens eine Vorbehandlung mit mindestens einer systemischen Therapie erhalten hatten und zuvor nicht mit Ustekinumab behandelt wurden.		
^c Asymptotisches Konfidenzintervall.		

In Woche 24 erreichten in der nicht adjustierten IXORA-PEDS Population 103 Patienten (89,6%) eine PASI-Reduktion von $\geq 75\%$, 95 Patienten (82,6%) eine PASI-Reduktion von $\geq 90\%$ und 59 Patienten (51,3%) eine PASI-Reduktion von 100%. In der adjustierten IXORA-PEDS Population betrug die Anzahl der Patienten entsprechend 32 Patienten (88,9%), 29 Patienten (80,6%) und 14 Patienten (38,9%).

Die Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit einer PASI-Reduktion in der ITT Population und der adjustierten IXORA-S Population der Studie IXORA-S sind in Tabelle 4-102 und Tabelle 4-76 dargestellt.

Tabelle 4-76: Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit einer PASI-Reduktion von $\geq 75\%$, $\geq 90\%$ und 100% in Woche 24 aus RCT IXORA-S mit dem zu bewertenden Arzneimittel (adjustierte IXORA-S Population^a)

Studie Zielgröße Endpunkt	IXE	UST
	Pat. mit Ereignis n/N (%) [95% KI] ^b	Pat. mit Ereignis n/N (%) [95% KI] ^b
	IXORA-S	
Morbidität: Anteil der Patienten mit einer PASI-Reduktion in Woche 24		
PASI 75	96/105 (91,4) [86,07; 96,78]	111/131 (84,7) [78,57; 90,89]
PASI 90	88/105 (83,8) [76,76; 90,86]	80/131 (61,1) [52,72; 69,42]

Studie Zielgröße Endpunkt	IXE	UST
	Pat. mit Ereignis n/N (%) [95% KI] ^b	Pat. mit Ereignis n/N (%) [95% KI] ^b
PASI 100	56/105 (53,3) [43,79; 62,88]	33/131 (25,2) [17,76; 32,62]

Abkürzungen: IXE: Ixekizumab; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; Pat.: Patienten; UST: Ustekinumab.

^a Die adjustierte IXORA-S Population der Studie IXORA-S beinhaltet Patienten mit einem PASI Score ≥ 12 UND sPGA ≥ 3 , UND $\geq 10\%$ betroffener Körperoberfläche zu Baseline, die zuvor nicht mit Etanercept behandelt wurden.

^b Asymptotisches Konfidenzintervall.

In der adjustierten IXORA-S Population wiesen im IXE-Arm 91,4% der Patienten eine PASI-Reduktion von $\geq 75\%$, 83,8% der Patienten eine PASI-Reduktion von $\geq 90\%$ und 53,3% der Patienten eine PASI-Reduktion von 100% auf. Im UST-Arm lag der entsprechende Anteil bei 84,7%, 61,1% und 25,2%.

Evidenztransfer

In Abbildung 4-6, Abbildung 4-7 sowie Abbildung 4-8 werden die Ergebnisse der adjustierten Populationen der Studien IXORA-PEDS und IXORA-S für die PASI-Reduktion $\geq 75\%$, $\geq 90\%$ und 100% einander gegenübergestellt.

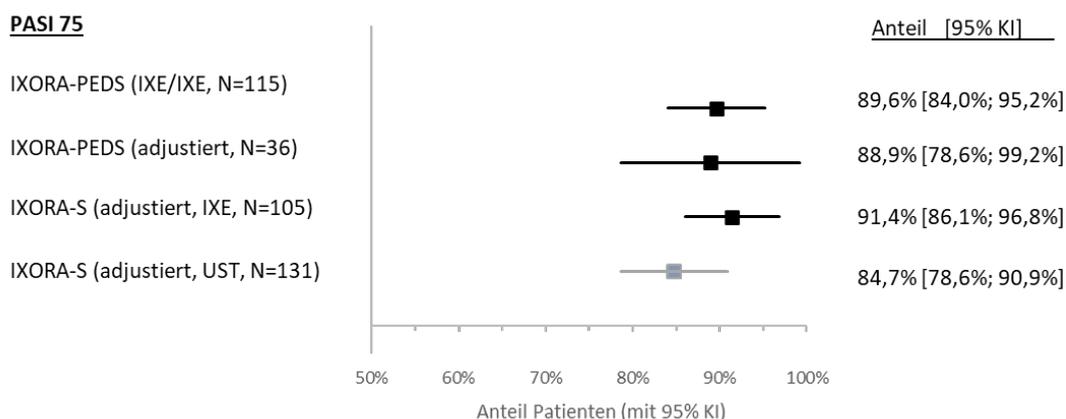


Abbildung 4-6: Forest Plot der Ergebnisse des Endpunktes Anteil der Patienten mit einer PASI-Reduktion $\geq 75\%$ in Woche 24 für den Evidenztransfer

Abkürzungen: IXE: Ixekizumab; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; UST: Ustekinumab.

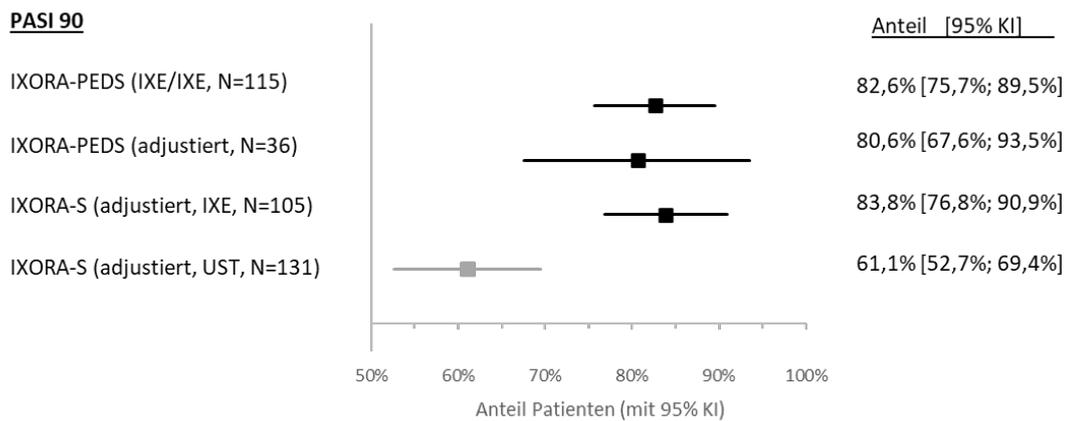


Abbildung 4-7: Forest Plot der Ergebnisse des Endpunktes Anteil der Patienten mit einer PASI-Reduktion $\geq 90\%$ in Woche 24 für den Evidenztransfer

Abkürzungen: IXE: Ixekizumab; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; UST: Ustekinumab.

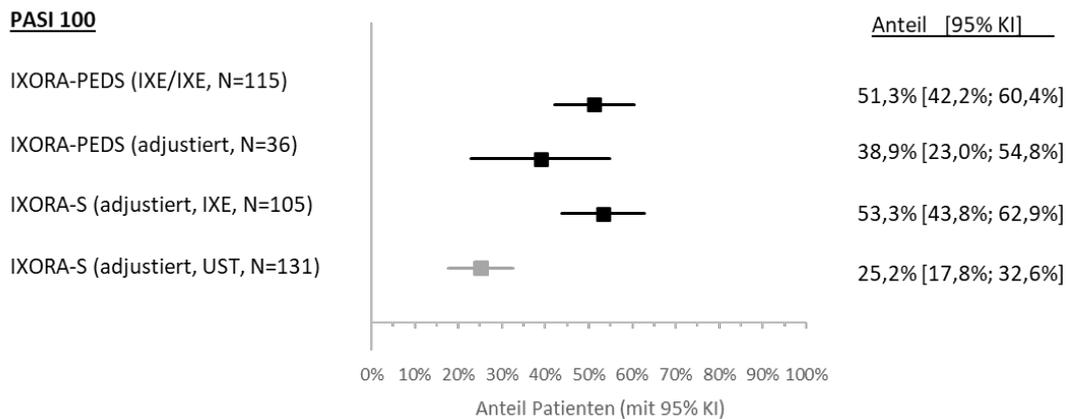


Abbildung 4-8: Forest Plot der Ergebnisse des Endpunktes Anteil der Patienten mit einer PASI-Reduktion von 100% in Woche 24 für den Evidenztransfer

Abkürzungen: IXE: Ixekizumab; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; UST: Ustekinumab.

In Woche 24 zeigen die Ergebnisse der adjustierten Ixekizumab Populationen der Studien IXORA-PEDS und IXORA-S gleichgerichtete Effekte für die PASI-Reduktion um $\geq 75\%$, $\geq 90\%$ und 100% . Die Ergebnisse zur PASI-Reduktion bei Kindern und Jugendlichen mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis liegen in einer ähnlichen Größenordnung wie bei Erwachsenen. Dadurch kann angenommen werden, dass die Evidenz der Studie IXORA-S in der erwachsenen Population auf Kinder und Jugendliche übertragen werden kann.

4.3.2.3.3.2 Nail Psoriasis Severity Index (NAPSI) – 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 4-77: Operationalisierung von NAPSI – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
IXORA-PEDS	Für weitere Details zum NAPSI siehe Abschnitt 4.2.5.2 und Abschnitt 4.3.1.3.2.4. Für weitere Details zum Verzerrungspotenzial siehe Tabelle 4-78.
IXORA-S	Für weitere Details zum NAPSI siehe Abschnitt 4.7. Für weitere Details zum Verzerrungspotenzial siehe Tabelle 4-78.

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.

Tabelle 4-78: Bewertung des Verzerrungspotenzials für NAPSI in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene war für beide Studien niedrig. Sowohl in der Studie IXORA-PEDS als auch in der Studie IXORA-S waren das gesamte Studienpersonal sowie die Patienten gegenüber der Behandlung mit Ixekizumab verblindet. Das ITT-Prinzip wurde bei den Analysen adäquat umgesetzt. Es lagen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte vor. Die Kriterien zur Ermittlung des NAPSI wurden a priori im jeweiligen CSP der beiden Studien definiert. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt NAPSI wurde daher insgesamt als niedrig eingestuft.

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.

Die Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit einem NAPSİ Score von 0 in der nicht adjustierten IXORA-PEDS Population [NAPSİ Population] und in der adjustierten IXORA-PEDS Population [NAPSİ Population] der Studie IXORA-PEDS befinden sich in Tabelle 4-79.

Im Rahmen der Studie IXORA-PEDS erfolgte die Berechnung des NAPSİ Scores unter Berücksichtigung sowohl der Finger- als auch der Fußnägel. Im Gegensatz dazu gingen in der Studie IXORA-S nur die Fingernägel in die Berechnung des NAPSİ Scores mit ein. Um für den Evidenztransfer die Vergleichbarkeit zu gewährleisten, wurde daher in der Studie IXORA-PEDS der NAPSİ Score neu berechnet, d.h. es wurden ausschließlich die Fingernägel in der Berechnung des NAPSİ Scores berücksichtigt.

Tabelle 4-79: Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit Erreichen eines NAPSİ Scores von 0 für psoriatische Nagelbeteiligung in Woche 24 in RCT IXORA-PEDS mit dem zu bewertenden Arzneimittel (nicht adjustierte IXORA-PEDS Population [NAPSİ Population]^a/adjustierte IXORA-PEDS Population [NAPSİ Population]^b)

Studie Zielgröße Endpunkt	IXE ^a (Vor Adjustierung)	IXE ^b (Nach Adjustierung)
	Pat. mit Ereignis n/N (%) [95% KI] ^c	Pat. mit Ereignis n/N (%) [95% KI] ^c
IXORA-PEDS		
Morbidität: Anteil der Patienten mit Erreichen eines NAPSİ Scores von 0 für psoriatische Nagelbeteiligung in Woche 24		
NAPSİ Score von 0	13/28 (46,4) [28,0; 64,9]	6/15 (40,0) [15,2; 64,8]
Abkürzungen: IXE: Ixekizumab; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NAPSİ: Nail Psoriasis Severity Index; Pat.: Patienten.		
^a Die nicht adjustierte IXORA-PEDS Population [NAPSİ Population] schließt Patienten ein, die zu Studienbeginn in den IXE-Arm randomisiert wurden und Nagelbeteiligung zu Studienbeginn aufwiesen.		
^b Die adjustierte IXORA-PEDS Population beinhaltet Patienten, die zu Studienbeginn in den IXE-Arm randomisiert wurden, sowie zu Studienbeginn mindestens 12 Jahre alt waren, ein Gewicht von > 50 kg aufwiesen, mindestens eine Vorbehandlung mit mindestens einer systemischen Therapie erhalten hatten und zuvor nicht mit Ustekinumab behandelt wurden und zu Studienbeginn Nagelbeteiligung aufwiesen.		
^c Asymptotisches Konfidenzintervall.		

In Woche 24 wiesen 13 Patienten (46,4%) in der nicht adjustierten IXORA-PEDS Population [NAPSI Population] und 6 Patienten (40,0%) in der adjustierten IXORA-PEDS Population [NAPSI Population] einen NAPSI Score von 0 auf.

Die Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit einem NAPSI Score von 0 für psoriatische Nagelbeteiligung in der Nail Ps Population und in der adjustierten IXORA-S Population [NAPSI Population] der Studie IXORA-S sind in Tabelle 4-106 und Tabelle 4-80 dargestellt.

Tabelle 4-80: Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit einem NAPSI Score von 0 für psoriatische Nagelbeteiligung in Woche 24 aus RCT IXORA-S mit dem zu bewertenden Arzneimittel (adjustierte IXORA-S Population [NAPSI Population]^a)

Studie Zielgröße Endpunkt	IXE	UST
	Pat. mit Ereignis n/N (%) [95% KI] ^b	Pat. mit Ereignis n/N (%) [95% KI] ^b
IXORA-S		
Morbidität: Anteil der Patienten mit einem NAPSI Score von 0 für psoriatische Nagelbeteiligung in Woche 24		
NAPSI Score von 0	28/62 (45,2) [32,77; 57,55]	22/85 (25,9) [16,57; 35,19]
Abkürzungen: IXE: Ixekizumab; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NAPSI: Nail Psoriasis Severity Index; UST: Ustekinumab; Pat.: Patienten.		
^a Die adjustierte IXORA-S Population [NAPSI Population] der Studie IXORA-S beinhaltet Patienten mit einem PASI Score ≥ 12 UND sPGA ≥ 3 , UND $\geq 10\%$ betroffener Körperoberfläche zu Baseline, die zuvor nicht mit Etanercept behandelt wurden und eine Nagelbeteiligung zu Studienbeginn aufwiesen.		
^b Asymptotisches Konfidenzintervall.		

In Woche 24 erreichten 28 Patienten (45,2%) im IXE-Arm und 22 Patienten (25,9%) im UST-Arm der adjustierten IXORA-S Population [NAPSI Population] einen NAPSI Score von 0.

Evidenztransfer

In Abbildung 4-9 werden die Ergebnisse der adjustierten Populationen der Studien IXORA-PEDS und IXORA-S für das Erreichen eines NAPSIScores von 0 einander gegenübergestellt.

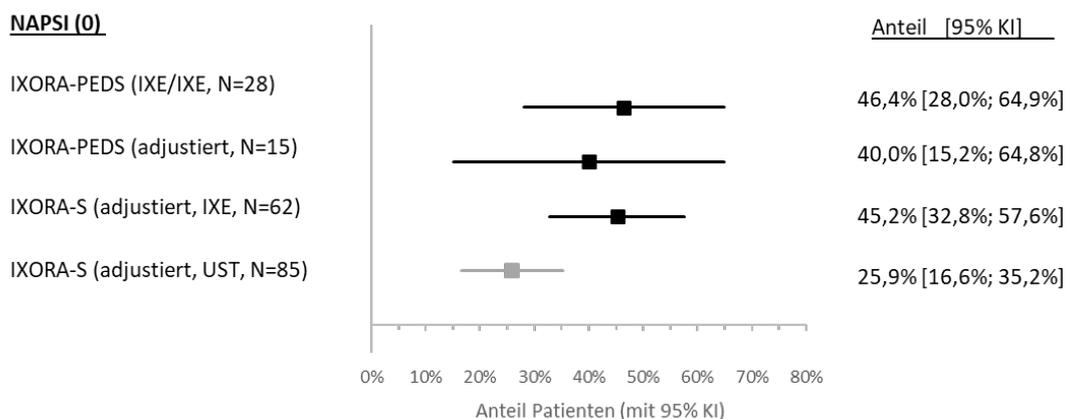


Abbildung 4-9: Forest Plot der Ergebnisse des Endpunktes Anteil der Patienten mit Erreichen eines NAPSIScores von 0 in Woche 24 für den Evidenztransfer

Abkürzungen: IXE: Ixekizumab; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; NAPSI: Nail Psoriasis Severity Index; UST: Ustekinumab.

In Woche 24 zeigen die Ergebnisse der adjustierten Ixekizumab Populationen der Studien IXORA-PEDS und IXORA-S gleichgerichtete Effekte für das Erreichen eines NAPSIScores von 0. Die Ergebnisse zum NAPSIScore bei Kindern und Jugendlichen mit mittelschwerer bis schwerer Plaques-Psoriasis liegen in einer ähnlichen Größenordnung wie bei Erwachsenen. Dadurch kann angenommen werden, dass die Evidenz der Studie IXORA-S in der erwachsenen Population auf Kinder und Jugendliche übertragen werden kann.

4.3.2.3.3 (Children's) Dermatology Life Quality Index ((C)DLQI) – 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 4-81: Operationalisierung von (C)DLQI – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
IXORA-PEDS	Für weitere Details zum (C)DLQI siehe Abschnitt 4.2.5.2 und Abschnitt 4.3.1.3.3.1 Für weitere Details zum Verzerrungspotenzial, siehe Tabelle 4-82.
IXORA-S	Für weitere Details zum DLQI siehe Abschnitt 4.7. Für weitere Details zum Verzerrungspotenzial, siehe Tabelle 4-82.

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.

Tabelle 4-82: Bewertung des Verzerrungspotenzials für (C)DLQI in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene war für beide Studien niedrig. Sowohl in der Studie IXORA-PEDS als auch in der Studie IXORA-S waren das gesamte Studienpersonal sowie die Patienten gegenüber der Behandlung mit Ixekizumab verblindet. Das ITT-Prinzip wurde bei den Analysen adäquat umgesetzt. Es lagen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte vor. Die Kriterien zur Ermittlung des (C)DLQI wurden a priori im jeweiligen CSP der beiden Studien definiert. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt (C)DLQI wurde daher insgesamt als niedrig eingestuft.

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.

Die Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit nicht oder kaum beeinträchtigter krankheitsspezifischer gesundheitsbezogener Lebensqualität ([C]DLQI Score von 0 oder 1) in der nicht adjustierten IXORA-PEDS Population und der adjustierten IXORA-PEDS Population der Studie IXORA-PEDS befinden sich in Tabelle 4-83.

Tabelle 4-83: Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit einem (C)DLQI Score von 0 oder 1 in Woche 24 in RCT IXORA-PEDS mit dem zu bewertenden Arzneimittel (nicht adjustierte IXORA-PEDS Population^a/adjustierte IXORA-PEDS Population^b)

Studie Zielgröße Endpunkt	IXE ^a (Vor Adjustierung)	IXE ^b (Nach Adjustierung)
	Pat. mit Ereignis n/N (%) [95% KI] ^c	Pat. mit Ereignis n/N (%) [95% KI] ^c
IXORA-PEDS		
Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Anteil der Patienten mit Erreichen eines (C)DLQI Scores von 0 oder 1 in Woche 24		
(C)DLQI Score von 0 oder 1	83/115 (72,2) [64,0; 80,4]	28/36 (77,8) [64,2; 91,4]
<p>Abkürzungen: (C)DLQI: (Children's) Dermatology Life Quality Index; IXE: Ixekizumab; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; Pat.: Patienten.</p> <p>^a Die nicht adjustierte IXORA-PEDS Population schließt Patienten ein, die zu Studienbeginn in den IXE-Arm randomisiert wurden.</p> <p>^b Die adjustierte IXORA-PEDS Population beinhaltet Patienten, die zu Studienbeginn in den IXE-Arm randomisiert wurden, sowie zu Studienbeginn mindestens 12 Jahre alt waren, ein Gewicht von > 50 kg aufwiesen, mindestens eine Vorbehandlung mit mindestens einer systemischen Therapie erhalten hatten und zuvor nicht mit Ustekinumab behandelt wurden.</p> <p>^c Asymptotisches Konfidenzintervall.</p>		

In Woche 24 erreichten in der nicht adjustierten IXORA-PEDS Population 83 Patienten (72,2%) und in der adjustierten IXORA-PEDS Population 28 Patienten (77,8%) einen (C)DLQI Score von 0 oder 1.

Die Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit nicht oder kaum beeinträchtigter krankheitsspezifischer gesundheitsbezogener Lebensqualität (DLQI Score von 0 oder 1) in der ITT Population und der adjustierten IXORA-S Population der Studie IXORA-S sind in Tabelle 4-111 und Tabelle 4-84 dargestellt.

Tabelle 4-84: Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit nicht oder kaum beeinträchtigter krankheitsspezifischer gesundheitsbezogener Lebensqualität (DLQI Score von 0 oder 1) in Woche 24 aus RCT IXORA-S mit dem zu bewertenden Arzneimittel (adjustierte IXORA-S Population^a)

Studie Zielgröße Endpunkt	IXE Pat. mit Ereignis n/N (%) [95% KI]^b	UST Pat. mit Ereignis n/N (%) [95% KI]^b
IXORA-S		
Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Anteil der Patienten mit nicht oder kaum beeinträchtigter krankheitsspezifischer gesundheitsbezogener Lebensqualität (DLQI Score von 0 oder 1) in Woche 24		
DLQI Score von 0 oder 1	69/105 (65,7) [56,64; 74,79]	72/131 (55,0) [46,44; 63,48]
Abkürzungen: DLQI: Dermatology Life Quality Index; IXE: Ixekizumab; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; Pat.: Patienten; UST: Ustekinumab.		
^a Die adjustierte IXORA-S Population der Studie IXORA-S beinhaltet Patienten mit einem PASI Score ≥ 12 UND sPGA ≥ 3 , UND $\geq 10\%$ betroffener Körperoberfläche zu Baseline, die zuvor nicht mit Etanercept behandelt wurden.		
^b Asymptotisches Konfidenzintervall.		

In der adjustierten IXORA-S Population wiesen 69 Patienten (65,7%) im IXE-Arm und 72 Patienten (55,0%) im UST-Arm einen DLQI Score von 0 oder 1 in Woche 24 auf.

Evidenztransfer

In Abbildung 4-10 werden die Ergebnisse für die adjustierten Populationen der Studien IXORA-PEDS und IXORA-S für das Erreichen eines (C)DLQI Scores von 0 oder 1 einander gegenübergestellt.

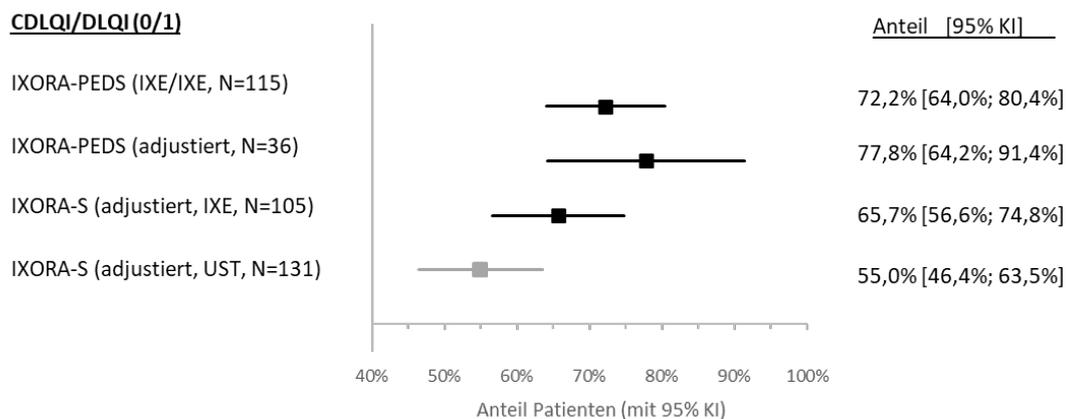


Abbildung 4-10: Forest Plot der Ergebnisse des Endpunktes Anteil der Patienten mit nicht oder kaum beeinträchtigter krankheitsspezifischer gesundheitsbezogener Lebensqualität ((C)DLQI Score von 0 oder 1) in Woche 24 für den Evidenztransfer

Abkürzungen: (C)DLQI: (Children's) Dermatology Life Quality Index; IXE: Ixekizumab; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; UST: Ustekinumab.

In Woche 24 zeigen die Ergebnisse der adjustierten Ixekizumab Populationen der Studien IXORA-PEDS und IXORA-S gleichgerichtete Effekte für das Erreichen eines (C)DLQI Scores von 0 oder 1. Die Ergebnisse zum (C)DLQI Score bei Kindern und Jugendlichen mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis liegen in einer ähnlichen Größenordnung wie bei Erwachsenen. Dadurch kann angenommen werden, dass die Evidenz der Studie IXORA-S in der erwachsenen Population auf Kinder und Jugendliche übertragen werden kann.

4.3.2.3.3.4 Sicherheit – 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 4-85: Operationalisierung von Sicherheit – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
IXORA-PEDS	Für weitere Details zur Sicherheit siehe Abschnitt 4.2.5.2 und Abschnitt 4.3.1.3.4. Für weitere Details zum Verzerrungspotenzial siehe Tabelle 4-86.
IXORA-S	Für weitere Details zur Sicherheit siehe Abschnitt 4.7. Für weitere Details zum Verzerrungspotenzial siehe Tabelle 4-86.

Die Endpunkte zur Sicherheit werden für die nicht adjustierte IXORA-PEDS Population, die adjustierte IXORA-PEDS Population sowie die adjustierte IXORA-S Population dargestellt. Die Wirksamkeitsanalysen sowie die Analysen zur Sicherheit wurden mit denselben Patientenpopulationen durchgeführt, daher wurde auf eine separate Benennung als „Safety“ Population verzichtet.

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.

Tabelle 4-86: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkte zur Sicherheit in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene war für beide Studien niedrig. Sowohl in der Studie IXORA-PEDS als auch in der Studie IXORA-S waren das gesamte Studienpersonal sowie die Patienten gegenüber der Behandlung mit Ixekizumab verblindet. Das ITT-Prinzip wurde bei den Analysen adäquat umgesetzt. Es lagen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte vor. Die Kriterien zur Ermittlung der Sicherheitsvariablen wurden a priori im jeweiligen CSP der beiden Studien definiert. Das Verzerrungspotenzial für die Endpunkte zur Sicherheit wurde daher insgesamt als niedrig eingestuft.

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.

Die Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit UE in der nicht adjustierten IXORA-PEDS Population und in der adjustierten IXORA-PEDS Population der Studie IXORA-PEDS sind in Tabelle 4-87 dargestellt.

Tabelle 4-87: Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit unerwünschten Ereignissen bis Woche 24 in RCT IXORA-PEDS mit dem zu bewertenden Arzneimittel (nicht adjustierte IXORA-PEDS Population^a/adjustierte IXORA-PEDS Population^b)

Studie Zielgröße Endpunkt	IXE ^a (Vor Adjustierung)	IXE ^b (Nach Adjustierung)
	Pat. mit Ereignis n/N (%) [95% KI] ^c	Pat. mit Ereignis n/N (%) [95% KI] ^c
IXORA-PEDS		
Sicherheit: Anteil der Patienten mit unerwünschten Ereignissen bis Woche 24		
UE	83/115 (72,2) [64,0; 80,4]	24/36 (66,7) [51,3; 82,1]
leicht	51/115 (44,3) [35,3; 53,4]	11/36 (30,6) [15,5; 45,6]
moderat	32/115 (27,8) [19,6; 36,0]	13/36 (36,1) [20,4; 51,8]
schwer	0/115 (0) -	0/36 (0) -
SUE	3/115 (2,6) [0,0; 5,5]	2/36 (5,6) [0,0; 13,0]
Therapieabbruch aufgrund von UE	0/115 (0) -	0/36 (0) -
Abkürzungen: IXE: Ixekizumab; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; Pat.: Patienten; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis. ^a Die nicht adjustierte IXORA-PEDS Population schließt Patienten ein, die zu Studienbeginn in den IXE-Arm randomisiert wurden. ^b Die adjustierte IXORA-PEDS Population beinhaltet Patienten, die zu Studienbeginn in den IXE-Arm randomisiert wurden, sowie zu Studienbeginn mindestens 12 Jahre alt waren, ein Gewicht von > 50 kg aufwiesen, mindestens eine Vorbehandlung mit mindestens einer systemischen Therapie erhalten hatten und zuvor nicht mit Ustekinumab behandelt wurden. ^c Asymptotisches Konfidenzintervall.		

Bis Woche 24 wurden in der nicht adjustierten IXORA-PEDS Population bei 72,2% der Patienten und in der adjustierten IXORA-PEDS Population bei 66,7% der Patienten unerwünschte Ereignisse berichtet. Bei 44,3% der Patienten in der nicht adjustierten IXORA-PEDS Population und bei 30,6% der Patienten in der adjustierten IXORA-PEDS Population wurden die UE als leicht eingestuft. Bei 27,8% der Patienten in der nicht adjustierten IXORA-PEDS Population und bei 36,1% der Patienten in der adjustierten IXORA-PEDS Population waren die UE von moderater Schwere. Es wurden keine schweren

UE berichtet. SUE wurden bei 2,6% der Patienten in der nicht adjustierten IXORA-PEDS Population und bei 5,6% der Patienten in der adjustierten IXORA-PEDS Population gemeldet. In beiden Populationen ist kein Therapieabbruch aufgrund von UE aufgetreten.

Die Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit AESI (Inzidenz ≥ 4 Patienten in jeglichem Behandlungsarm der adjustierten Populationen) in der nicht adjustierten IXORA-PEDS Population und in der adjustierten IXORA-PEDS Population der Studie IXORA-PEDS befinden sich in Tabelle 4-88.

Tabelle 4-88: Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit AESI (Inzidenz ≥ 4 Patienten in jeglichem Behandlungsarm der adjustierten Populationen) bis Woche 24 in RCT IXORA-PEDS mit dem zu bewertenden Arzneimittel (nicht adjustierte IXORA-PEDS Population^a/adjustierte IXORA-PEDS Population^b)

Studie Zielgröße Endpunkt	IXE ^a (Vor Adjustierung)	IXE ^b (Nach Adjustierung)
	Pat. mit Ereignis n/N (%) [95% KI] ^c	Pat. mit Ereignis n/N (%) [95% KI] ^c
IXORA-PEDS		
Sicherheit: Anteil der Patienten mit AESI bis Woche 24		
Infektionen	51/115 (44,3) [35,3; 53,4]	17/36 (47,2) [30,9; 63,5]
leicht	34/115 (29,6) [21,2; 37,9]	7/36 (19,4) [6,5; 32,4]
moderat	17/115 (14,8) [8,3; 21,3]	10/36 (27,8) [13,1; 42,4]
schwer	0/115 (0) -	0/36 (0) -
Reaktionen an der Injektionsstelle	23/115 (20,0) [12,7; 27,3]	7/36 (19,4) [6,5; 32,4]
leicht	16/115 (13,9) [7,6; 20,2]	5/36 (13,9) [2,6; 25,2]
moderat	7/115 (6,1) [1,7; 10,5]	2/36 (5,6) [0,0; 13,0]
schwer	0/115 (0) -	0/36 (0) -

Studie Zielgröße Endpunkt	IXE ^a (Vor Adjustierung)	IXE ^b (Nach Adjustierung)
	Pat. mit Ereignis n/N (%) [95% KI] ^c	Pat. mit Ereignis n/N (%) [95% KI] ^c
Abkürzungen: AESI: Adverse Event of Special Interest; IXE: Ixekizumab; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; Pat.: Patienten. ^a Die nicht adjustierte IXORA-PEDS Population schließt Patienten ein, die zu Studienbeginn in den IXE-Arm randomisiert wurden. ^b Die adjustierte IXORA-PEDS Population beinhaltet Patienten, die zu Studienbeginn in den IXE-Arm randomisiert wurden, sowie zu Studienbeginn mindestens 12 Jahre alt waren, ein Gewicht von > 50 kg aufwiesen, mindestens eine Vorbehandlung mit mindestens einer systemischen Therapie erhalten hatten und zuvor nicht mit Ustekinumab behandelt wurden. ^c Asymptotisches Konfidenzintervall.		

Folgende AESI mit einer Inzidenz von ≥ 4 Patienten in jeglichem Behandlungsarm der adjustierten Populationen wurden berichtet: Infektionen (bei 44,3% der Patienten in der nicht adjustierten IXORA-PEDS Population und bei 47,2% der Patienten in der adjustierten IXORA-PEDS Population) und Reaktionen an der Injektionsstelle (bei 20,0% der Patienten in der nicht adjustierten IXORA-PEDS Population und bei 19,4% der Patienten in der adjustierten IXORA-PEDS Population).

Bis Woche 24 traten in der nicht adjustierten IXORA-PEDS Population keine hepatischen Ereignisse, Malignitäten und interstitiellen Lungenerkrankungen auf. Die AESI Zytopenien, Depressionen und chronisch entzündliche Darmerkrankungen sind bei weniger als 4 Patienten aufgetreten. Allergische Reaktionen/Überempfindlichkeiten traten in der nicht adjustierten IXORA-PEDS Population bei 6,1% der Patienten auf (7 von 115 Patienten).

Bis Woche 24 traten in der adjustierten IXORA-PEDS Population keine hepatischen Ereignisse, Malignitäten, chronisch entzündlichen Darmerkrankungen und interstitiellen Lungenerkrankungen auf. Die AESI Zytopenien, allergische Reaktionen/Überempfindlichkeiten und Depressionen sind bei weniger als 4 Patienten aufgetreten.

Die Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit UE in der Safety Population und in der adjustierten IXORA-S Population der Studie IXORA-S befinden sich in Tabelle 4-114 und Tabelle 4-89.

Tabelle 4-89: Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit unerwünschten Ereignissen bis Woche 24 aus RCT IXORA-S mit dem zu bewertenden Arzneimittel (adjustierte IXORA-S Population^a)

Studie Zielgröße Endpunkt	IXE	UST
	Pat. mit Ereignis n/N (%) [95% KI] ^b	Pat. mit Ereignis n/N (%) [95% KI] ^b
IXORA-S		
Sicherheit: Anteil der Patienten mit unerwünschten Ereignissen bis Woche 24		
UE	72/105 (68,6) [59,69; 77,45]	98/131 (74,8) [67,38; 82,24]
leicht	33/105 (31,4) [22,55; 40,31]	46/131 (35,1) [26,94; 43,29]
moderat	33/105 (31,4) [22,55; 40,31]	43/131 (32,8) [24,78; 40,87]
schwer	6/105 (5,7) [1,27; 10,15]	9/131 (6,9) [2,54; 11,20]
SUE	3/105 (2,9) [0,00; 6,04]	4/131 (3,1) [0,11; 6,00]
Therapieabbruch aufgrund von UE	2/105 (1,9) [0,00; 4,52]	1/131 (0,8) [0,00; 2,25]
Abkürzungen: IXE: Ixekizumab; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; Pat.: Patienten; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; UST: Ustekinumab.		
^a Die adjustierte IXORA-S Population der Studie IXORA-S beinhaltet Patienten mit einem PASI Score ≥ 12 UND sPGA ≥ 3 , UND $\geq 10\%$ betroffener Körperoberfläche zu Baseline, die zuvor nicht mit Etanercept behandelt wurden.		
^b Asymptotisches Konfidenzintervall.		

Bis Woche 24 wurden in der adjustierten IXORA-S Population bei 68,6% der Patienten im IXE-Arm und bei 74,8% der Patienten im UST-Arm UE berichtet. Die UE wurden bei 31,4% der Patienten im IXE-Arm und bei 35,1% der Patienten im UST-Arm als leicht eingestuft. Bei 31,4% der Patienten im IXE-Arm und bei 32,8% der Patienten im UST-Arm waren die UE moderat. Schwere UE wurden bei 5,7% der Patienten im IXE-Arm und bei 6,9% der Patienten im UST-Arm gemeldet. Insgesamt traten SUE bei 2,9% der Patienten im IXE-Arm und 3,1% der Patienten im UST-Arm auf. Therapieabbrüche aufgrund von UE wurden bei 1,9% der Patienten im IXE-Arm und bei 0,8% der Patienten im UST-Arm berichtet.

Die Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit AESI (Inzidenz ≥ 4 Patienten in jeglichem Behandlungsarm der adjustierten Populationen) in der adjustierten IXORA-S Population der Studie IXORA-S befinden sich in Tabelle 4-90. Die entsprechenden Ergebnisse der Safety Population der Studie IXORA-S sind in Tabelle 4-115 aufgeführt.

Tabelle 4-90: Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit AESI (Inzidenz ≥ 4 Patienten in jeglichem Behandlungsarm der adjustierten Populationen) bis Woche 24 aus RCT IXORA-S mit dem zu bewertenden Arzneimittel (adjustierte IXORA-S Population^a)

Studie Zielgröße Endpunkt	IXE	UST
	Pat. mit Ereignis n/N (%) [95% KI] ^b	Pat. mit Ereignis n/N (%) [95% KI] ^b
IXORA-S		
Sicherheit: Anteil der Patienten mit AESI bis Woche 24		
Infektionen		
Gesamtrate	45/105 (42,9) [33,39; 52,32]	67/131 (51,2) [42,59; 59,70]
leicht	26/105 (24,8) [16,51; 33,02]	43/131 (32,8) [24,78; 40,87]
moderat	16/105 (15,2) [8,36; 22,11]	24/131 (18,3) [11,70; 24,94]
schwer	3/105 (2,9) [0,00; 6,04]	0/131 (0) -
Reaktionen an der Injektionsstelle		
Gesamtrate	13/105 (12,4) [6,08; 18,68]	1/131 (0,8) [0,00; 2,25]
leicht	9/105 (8,6) [3,22; 13,93]	0/131 (0) -
moderat	4/105 (3,8) [0,15; 7,47]	0/131 (0) -
schwer	0/105 (0) -	1/131 (0,8) [0,00; 2,25]
Abkürzungen: AESI: Adverse Event of Special Interest; IXE: Ixekizumab; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; Pat.: Patienten; UST: Ustekinumab.		
^a Die adjustierte IXORA-S Population der Studie IXORA-S beinhaltet Patienten mit einem PASI Score ≥ 12 UND sPGA ≥ 3 , UND $\geq 10\%$ betroffener Körperoberfläche zu Baseline, die zuvor nicht mit Etanercept behandelt wurden.		
^b Asymptotisches Konfidenzintervall.		

Von den prädefinierten AESI wurden folgende Ereignisse mit einer Inzidenz ≥ 4 Patienten in jeglichem Behandlungsarm der adjustierten IXORA-S Population berichtet: Infektionen (42,9% im IXE-Arm und 51,2% im UST-Arm) und Reaktionen an der Injektionsstelle (12,4% im IXE-Arm und 0,8% im UST-Arm).

Bis Woche 24 traten in der adjustierten IXORA-S Population keine Zytopenien, Depressionen, Malignitäten, Pneumozystis Pneumonien sowie chronisch entzündlichen Darmerkrankungen auf. Die AESI hepatische Ereignisse, allergische Reaktionen/Überempfindlichkeiten, zerebrokardiovaskuläre Ereignisse und interstitielle Lungenerkrankungen sind in jedem Behandlungsarm bei weniger als 4 Patienten aufgetreten.

Evidenztransfer

In Abbildung 4-11, Abbildung 4-12, Abbildung 4-13, Abbildung 4-14, Abbildung 4-15, Abbildung 4-16, Abbildung 4-17, Abbildung 4-18, Abbildung 4-19, Abbildung 4-20 und Abbildung 4-21 werden die Ergebnisse der Sicherheitsauswertungen für die adjustierten Populationen der Studien IXORA-PEDS und IXORA-S einander gegenübergestellt.

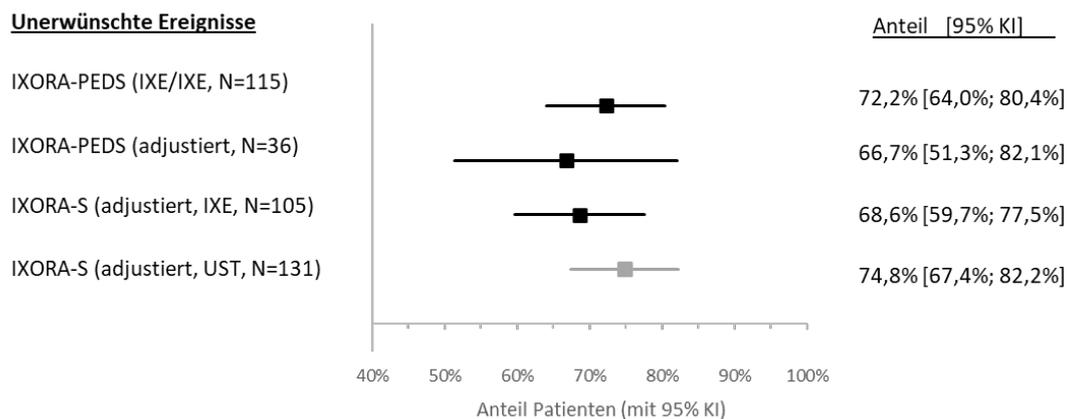


Abbildung 4-11: Forest Plot der Ergebnisse des Endpunktes Anteil der Patienten mit UE bis Woche 24 für den Evidenztransfer

Abkürzungen: IXE: Ixekizumab; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; UST: Ustekinumab.

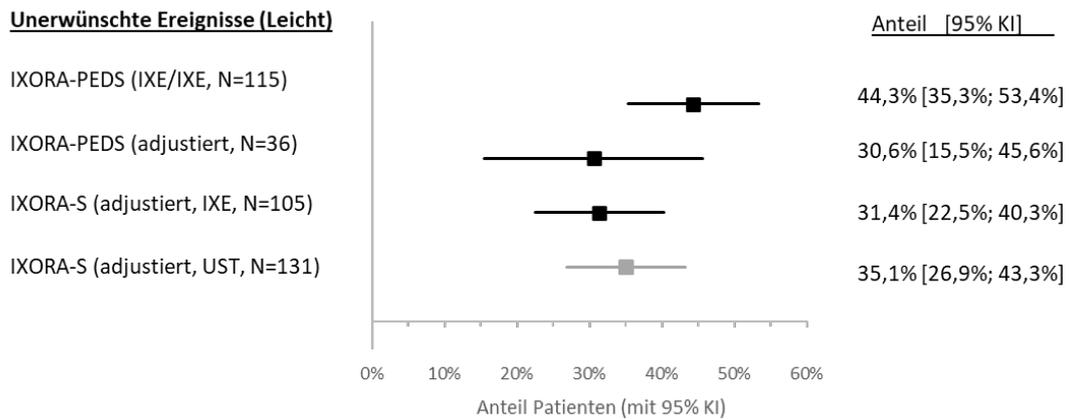


Abbildung 4-12: Forest Plot der Ergebnisse des Endpunktes Anteil der Patienten mit leichten UE bis Woche 24 für den Evidenztransfer

Abkürzungen: IXE: Ixekizumab; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; UST: Ustekinumab.

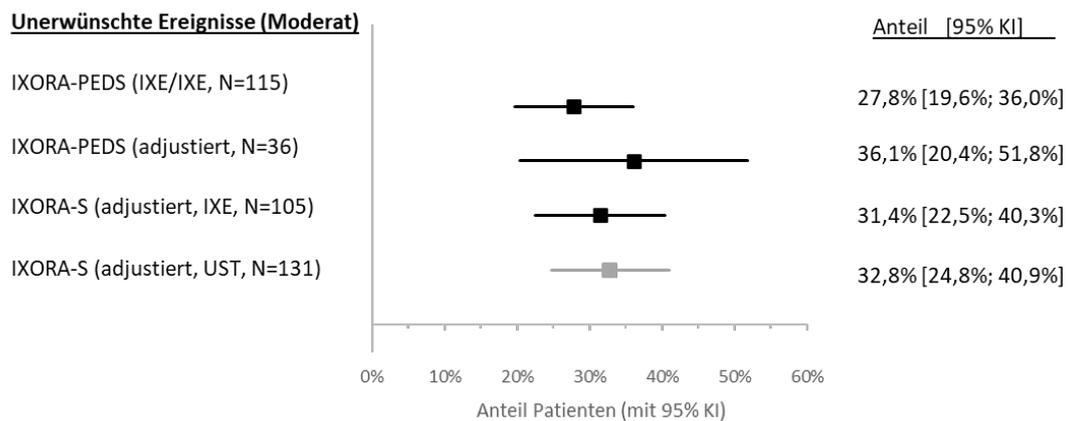


Abbildung 4-13: Forest Plot der Ergebnisse des Endpunktes Anteil der Patienten mit moderaten UE bis Woche 24 für den Evidenztransfer

Abkürzungen: IXE: Ixekizumab; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; UST: Ustekinumab.

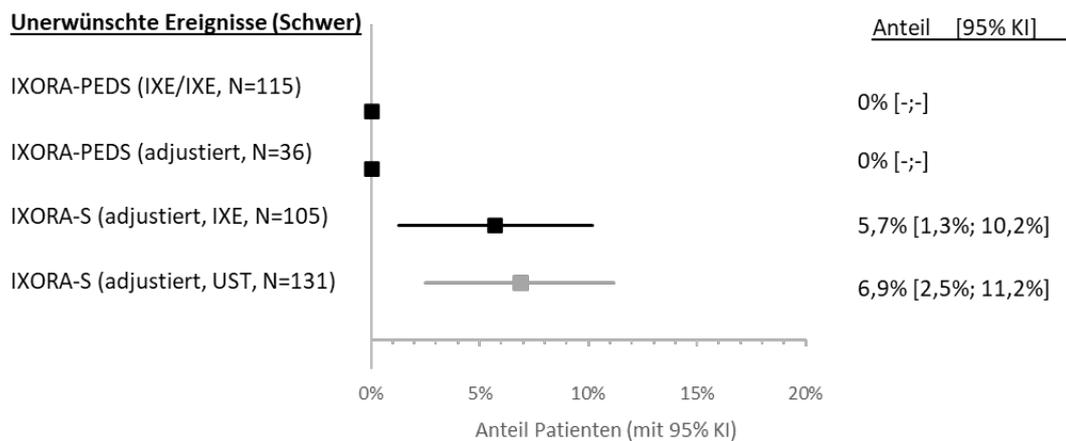


Abbildung 4-14: Forest Plot der Ergebnisse des Endpunktes Anteil der Patienten mit schweren UE bis Woche 24 für den Evidenztransfer

Abkürzungen: IXE: Ixekizumab; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; UST: Ustekinumab.

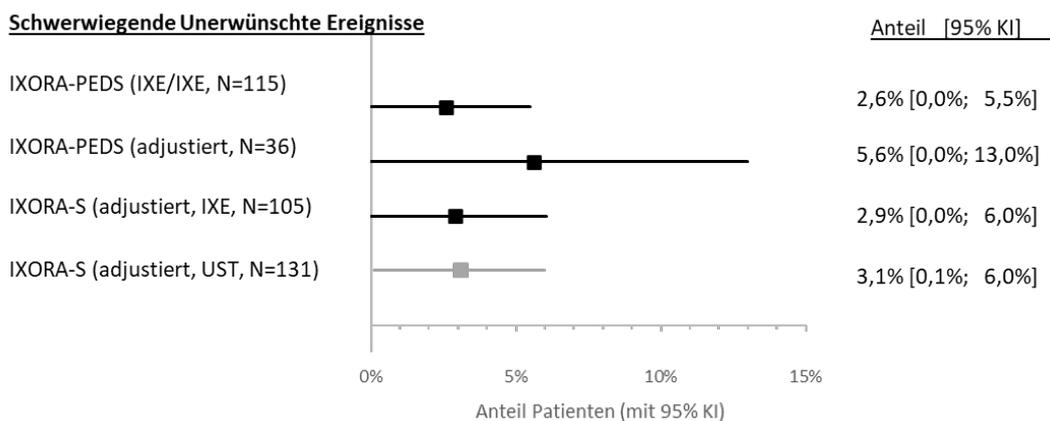


Abbildung 4-15: Forest Plot der Ergebnisse des Endpunktes Anteil der Patienten mit SUE bis Woche 24 für den Evidenztransfer

Abkürzungen: IXE: Ixekizumab; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; UST: Ustekinumab.

In der Studie IXORA-PEDS wurden keine Therapieabbrüche aufgrund von UE bei der adjustierten IXORA-PEDS Population beobachtet. In der Studie IXORA-S wiesen nur insgesamt 3 Patienten aus der adjustierten IXORA-S Population einen Therapieabbruch aufgrund von UE auf. Aus diesem Grund wird auf die grafische Darstellung der Ergebnisse verzichtet.

Die grafische Darstellung der AESI wurde nur erstellt, wenn die Inzidenz der AESI ≥ 4 Patienten in jeglichem Behandlungsarm der adjustierten Populationen betrug (siehe Abbildung 4-16, Abbildung 4-17, Abbildung 4-18, Abbildung 4-19, Abbildung 4-20 und Abbildung 4-21).

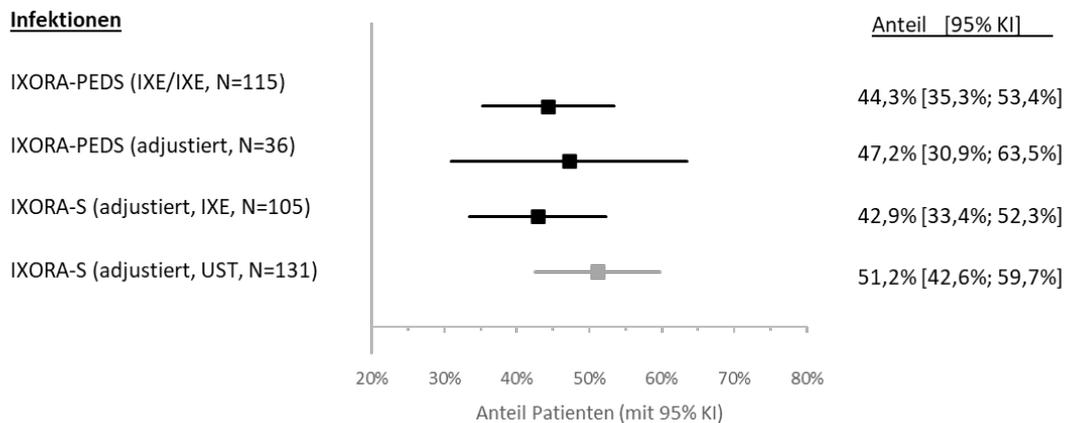


Abbildung 4-16: Forest Plot der Ergebnisse des Anteils der Patienten mit Infektionen bis Woche 24 für den Evidenztransfer

Abkürzungen: IXE: Ixekizumab; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; UST: Ustekinumab.

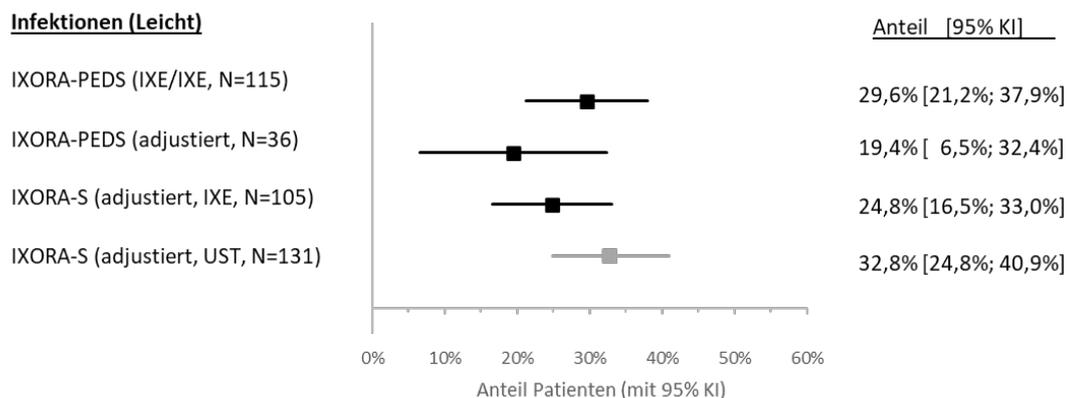


Abbildung 4-17: Forest Plot der Ergebnisse des Anteils der Patienten mit leichten Infektionen bis Woche 24 für den Evidenztransfer

Abkürzungen: IXE: Ixekizumab; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; UST: Ustekinumab.

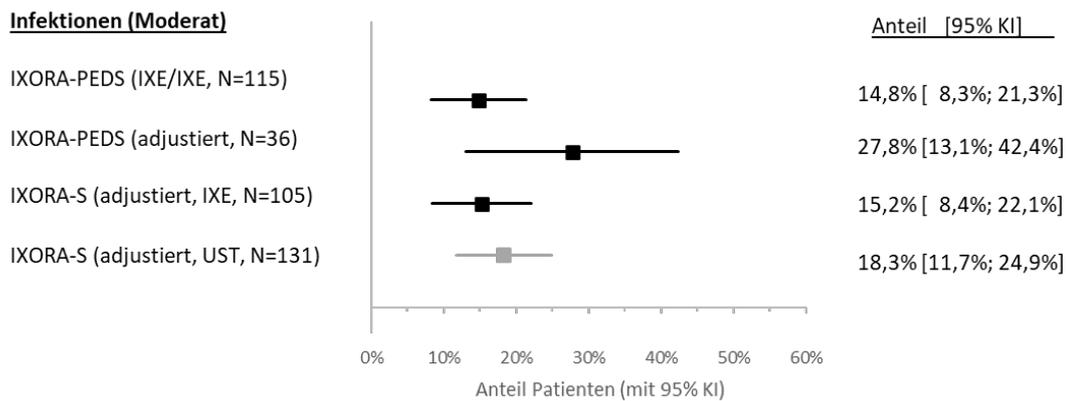


Abbildung 4-18: Forest Plot der Ergebnisse des Anteils der Patienten mit moderaten Infektionen bis Woche 24 für den Evidenztransfer

Abkürzungen: IXE: Ixekizumab; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; UST: Ustekinumab.

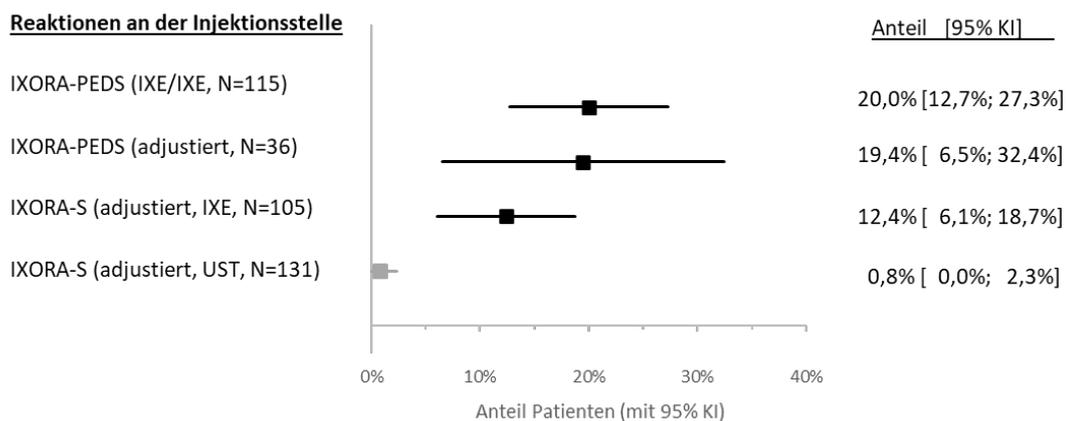


Abbildung 4-19: Forest Plot der Ergebnisse des Anteils der Patienten mit Reaktionen an der Injektionsstelle bis Woche 24 für den Evidenztransfer

Abkürzungen: IXE: Ixekizumab; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; UST: Ustekinumab.

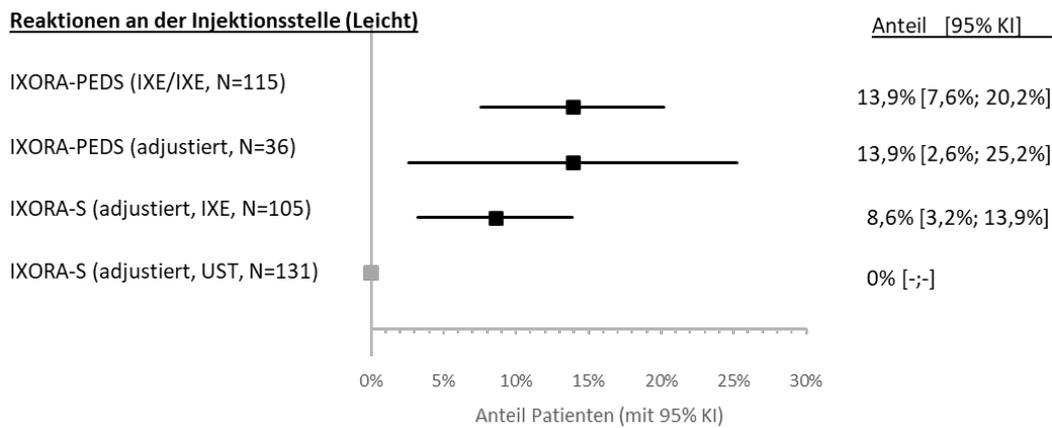


Abbildung 4-20: Forest Plot der Ergebnisse des Anteils der Patienten mit leichten Reaktionen an der Injektionsstelle bis Woche 24 für den Evidenztransfer

Abkürzungen: IXE: Ixekizumab; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; UST: Ustekinumab.

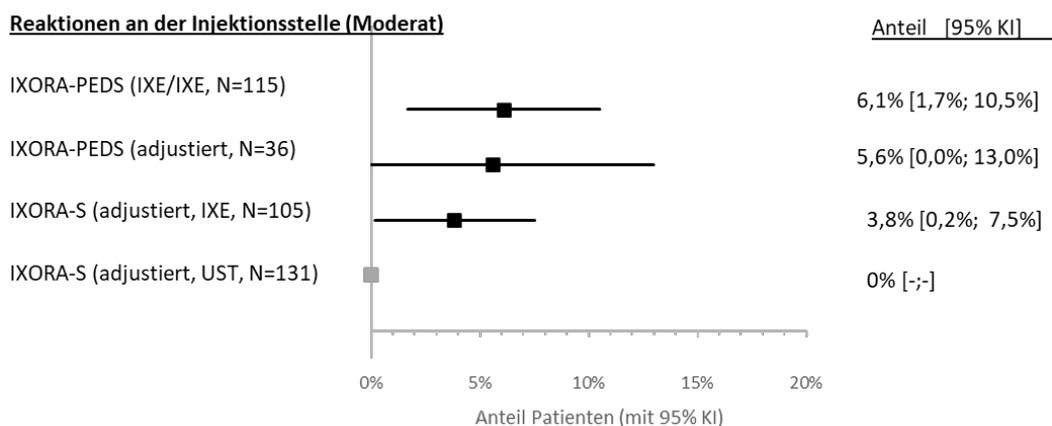


Abbildung 4-21: Forest Plot der Ergebnisse des Anteils der Patienten mit moderaten Reaktionen an der Injektionsstelle bis Woche 24 für den Evidenztransfer

Abkürzungen: IXE: Ixekizumab; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; UST: Ustekinumab.

Zu Woche 24 zeigten die Ergebnisse der Sicherheitsauswertungen der adjustierten Ixekizumab Populationen der Studien IXORA-PEDS und IXORA-S gleichgerichtete Effekte. Die Ergebnisse der Untersuchungen zur Sicherheit deuten darauf hin, dass das Verträglichkeitsprofil für Kinder/Jugendliche und Erwachsene ähnlich ist und für beide Populationen eine gute Verträglichkeit besteht.

4.3.2.3.3.5 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.5.***

Für den Evidenztransfer sind Subgruppenanalysen nicht möglich, da hier nur ein Behandlungsarm der Studie IXORA-PEDS evaluiert wurde. Somit entfällt die Durchführung von Subgruppenanalysen.

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).

Tabelle 4-91: Liste der eingeschlossenen Studien

Studie	Publikation [Quelle]	Registriereintrag [Quelle]	Studienprotokoll [Quelle]	Studienbericht [Quelle]
IXORA-PEDS	Ja Paller <i>et al.</i> 2020 [52]	Clinicaltrials.gov NCT03073200 [47] EU-CTR 2016-003331-38 [48] ICTRP 2016-003331-38-DE [49] NCT03073200 [50]	Protocol I1F-MC-RHCD (b) Multicenter, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Study to Evaluate Safety, Tolerability, and Efficacy of Ixekizumab in Patients from 6 to Less than 18 Years of Age with Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis [7] Protokoll Addendum I1F-MC-RHCD (2.1) [8]	RHCD Clinical Study Report - Multicenter, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Study to Evaluate Safety, Tolerability, and Efficacy of Ixekizumab in Patients from 6 to Less than 18 Years of Age with Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis [10] RHCD Clinical Study Report Addendum [11] RHCD Clinical Study Report - 48 weeks Report [51]
IXORA-S	Ja Blauvelt <i>et al.</i> 2019 [68] Paul <i>et al.</i> 2019 [69] Reich <i>et al.</i> 2017 [70] Wasel <i>et al.</i> 2020 [71]	Clinicaltrials.gov NCT02561806 [72] EU-CTR 2015-000892-28 [73] ICTRP 2015-000892-28 [74] NCT02561806 [75]	Protocol I1F-MC-RHBS(a) - A 52-Week Multicenter, Randomized, Blinded, Parallel-Group Study Comparing the Efficacy and Safety of Ixekizumab to Ustekinumab in Patients with Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis [5]	I1F-MC-RHBS 24-Week Clinical Study Report: A 52-Week Multicenter, Randomized, Blinded, Parallel-Group Study Comparing the Efficacy and Safety of Ixekizumab to Ustekinumab in Patients with Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis [78] RHBS Clinical Study - Report A 52-Week Multicenter, Randomized, Blinded, Parallel-Group Study Comparing the Efficacy and Safety of Ixekizumab to Ustekinumab in Patients with Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis [12]

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.

Die Studie IXORA-PEDS ist eine multizentrische, doppelblinde, randomisierte, Placebo-kontrollierte Phase 3 Studie, die die Wirksamkeit und Sicherheit von Ixekizumab im Vergleich zu Placebo bei Patienten im Alter von 6 bis < 18 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis untersucht. Die IXORA-S Studie ist eine internationale, multizentrische, randomisierte, 2-armige, aktivkontrollierte, doppelblinde, parallele Phase 3 Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Ixekizumab im Vergleich zu Ustekinumab bei erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die auf mindestens eine systemische Therapie einschließlich Ciclosporin, Methotrexat oder Phototherapie nur unzureichend angesprochen haben oder bei denen eine Kontraindikation oder Unverträglichkeit gegenüber solchen Therapien vorlag.

Evidenzstufe

Gemäß den Angaben zur Evidenzklassifizierung nach § 5(6) im 5. Kapitel der VerFO des G-BA entsprechen die vorgelegten randomisierten, doppelblinden Studien IXORA-PEDS und IXORA-S der Evidenzstufe Ib.

Studienqualität

Verzerrungspotenzial auf Studienebene

In beiden Studien IXORA-PEDS und IXORA-S wurden keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung identifiziert. Das Design (Randomisierung, Kontrolle, verdeckte Behandlungsarmzuteilung, Verblindung der Applikationszeitpunkte durch Placebo-Injektionen, Verblindung der Auswertung) wurde konsequent umgesetzt, die Auswertung erfolgte umfassend und transparent. Daher wurde das Verzerrungspotenzial auf Studienebene für beide Studien insgesamt als niedrig eingestuft.

Validität der Endpunkte und Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene

Für den Evidenztransfer wurden ausschließlich Endpunkte herangezogen, die die Grundlage für den Beschluss zum Verfahren von Ixekizumab bei erwachsenen Patienten bildeten.

Das Verzerrungspotenzial auf der Ebene der für den Evidenztransfer relevanten Endpunkte wurde als niedrig eingestuft.

In Tabelle 4-92 wird die Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene für die Studien IXORA-PEDS und IXORA-S für jeden Endpunkt aufgeführt.

Tabelle 4-92: Zusammenfassung Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene für die Studien IXORA-PEDS und IXORA-S

Endpunkte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
IXORA-PEDS						
Psoriasis Area and Severity Index (PASI)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Nail Psoriasis Severity Index (NAPSI)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
(Children`s) Dermatology Life Quality Index ((C)DLQI)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Unerwünschte Ereignisse/AESI	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
IXORA-S						
Psoriasis Area and Severity Index (PASI)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Nail Psoriasis Severity Index (NAPSI)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Dermatology Life Quality Index (DLQI)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Unerwünschte Ereignisse/AESI	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Abkürzungen: AESI: Adverse Event of Special Interest; (C)DLQI: (Children`s) Dermatology Life Quality Index; NAPSI: Nail Psoriasis Severity Index; PASI: Psoriasis Area and Severity Index.						

Patientenrelevanz der Endpunkte

Die Patientenrelevanz der berichteten Endpunkte wird in den Abschnitten 4.2.5.2 und 4.7.1 detailliert aufgeführt. Die im vorliegenden Dossier dargestellten Endpunkte sind im Anwendungsgebiet von Ixekizumab etabliert.

Beleglage

Die Grundlage für den Evidenztransfer bildeten die RCT IXORA-PEDS und IXORA-S, deren Ergebnisse ein niedriges Verzerrungspotenzial aufweisen und eine hohe qualitative Ergebnissicherheit liefern. Somit ist die Aussagekraft der beiden Studien hoch und für eine valide Beurteilung des Zusatznutzens von Ixekizumab geeignet.

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie worin der Zusatznutzen besteht.

Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, d. h., beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.

Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):

- *erheblicher Zusatznutzen*
- *beträchtlicher Zusatznutzen*
- *geringer Zusatznutzen*
- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
- *kein Zusatznutzen belegbar*
- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.

Ixekizumab ist angezeigt für die Behandlung von mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen ab 6 Jahren mit mindestens 25 kg Körpergewicht, die für eine systemische Therapie in Frage kommen.

Hintergrund zur Indikation und zum therapeutischen Bedarf

Psoriasis ist eine chronische, immunvermittelte Erkrankung der Haut mit einer anerkannten genetischen Prädisposition. Neben den typischen Plaques leiden Psoriasis-Patienten an den mit der Erkrankung assoziierten Symptomen wie Juckreiz, erhöhter Sensibilität der Haut, Schmerzen und Blutungen. Damit einhergehend kann die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patienten erheblich beeinträchtigt sein.

Während für erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis verschiedene systemische Therapeutika zugelassen sind, besitzen konventionelle systemisch applizierte Arzneimittel wie Methotrexat oder Ciclosporin keine Zulassung für den Einsatz bei pädiatrischen Psoriasis-Patienten. Die Biologika Etanercept, Adalimumab sowie Ustekinumab

sind in Deutschland hingegen für den Einsatz bei Kindern und Jugendlichen zugelassen. Die beiden erstgenannten Substanzen sind dem Wirkprinzip der TNF- α -Inhibition zugeordnet. Bei Ustekinumab handelt es sich um einen IL-12/23-Inhibitor. Die zugelassenen Biologika wurden im Gegensatz zu den konventionellen systemischen Medikamenten in RCT auf ihre Wirksamkeit und Verträglichkeit untersucht. Im Hinblick auf das Erreichen einer hohen PASI-Reduktion bestand jedoch trotz der bislang zugelassenen Biologika noch ein therapeutischer Bedarf.

Ixekizumab (Taltz[®]) ist bereits seit April 2016 für die Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie in Frage kommen, zugelassen, d.h. es handelt sich um ein etabliertes Arzneimittel in der Behandlung adulter Psoriatiker. Ixekizumab greift sehr gezielt in die Pathogenese der Erkrankung ein. Dies wird deutlich, wenn man u.a. die Ergebnisse der pivotalen Zulassungs-Studien (UNCOVER-1, -2 und -3) zu Ixekizumab bei Erwachsenen mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie in Frage kommen, betrachtet.

Mit der Zulassung von Ixekizumab für die Behandlung der mittelschweren bis schweren Plaque-Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen steht dieser in der adulten Population bereits bewährte Wirkmechanismus jetzt auch für die pädiatrische Population zur Verfügung und das mit der IL-17 Inhibition verbundene Therapieziel einer PASI 90-Reduktion ist nun auch für Kinder und Jugendliche erreichbar. Dies ist vor dem Hintergrund der chronischen Natur der Erkrankung und der bei erwachsenen Patienten bei Langzeitanwendung beobachteten Wirkverluste und Unverträglichkeiten gegenüber bereits auf dem Markt befindlicher Therapeutika von Relevanz. In diesem Zusammenhang ist das Vorliegen von verschiedenen Behandlungsoptionen mit alternativen Wirkmechanismen oder anderen biochemischen/pharmakokinetischen Eigenschaften essenziell.

Mit Ixekizumab liegt eine Behandlungsalternative mit einem therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen für die hier relevante pädiatrische Zielpopulation vor. Die hohe Wirksamkeit und gute Verträglichkeit haben sich bereits in der adulten Population gezeigt. Ixekizumab erweitert das Portfolio bestehender Therapien in der vorliegenden Indikation und trägt dazu bei, die Herausforderung der adäquaten Behandlung von Kindern und Jugendlichen zu erleichtern.

Ableitung des Zusatznutzens

Der in diesem Nutzendossier dargestellte Evidenztransfer ermöglicht eine Übertragung des bereits zugesprochenen Zusatznutzens von Ixekizumab bei erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis (Studie IXORA-S) auf die neu zugelassene Indikationserweiterung von Ixekizumab bei pädiatrischen Patienten. Die Ergebnisse legen nahe, dass die Effekte von Ixekizumab bei Erwachsenen und Kindern/Jugendlichen im Alter von 12-17 Jahren gleichgerichtet sind. Auf Basis der Erkenntnisse der Studien IXORA-PEDS und IXORA-S, dass das Alter keinen bedeutsamen Effektmofifikator darstellt, können die Ergebnisse auch auf die Population der 6-11-jährigen Patienten übertragen werden. Der Evidenztransfer wurde durchgeführt, da in der Zulassungsstudie IXORA-PEDS die Behandlung mit Etanercept im Referenzarm nur über einen Zeitraum von 12 Wochen

aufrechterhalten wurde und auf dieser Basis allein keine Ableitung des Zusatznutzens gemäß den Anforderungen des G-BA erfolgen konnte.

Für den Evidenztransfer wurden die pivotale Studie IXORA-PEDS, welche Kinder und Jugendliche einschließt, sowie die Studie IXORA-S, die erwachsene Patienten umfasst, herangezogen. Die Studie IXORA-S diente als Datenbasis für den Beschluss des G-BA für erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die auf andere systemische Therapien einschließlich Ciclosporin, Methotrexat oder PUVA nur unzureichend angesprochen haben, oder bei denen eine Kontraindikation oder Unverträglichkeit gegenüber solchen Therapien vorliegt.

Die Vergleichbarkeit der Ixekizumab-Populationen der Studien IXORA-PEDS und IXORA-S wurde mittels Adjustierung ermöglicht, für welche die identischen Einschlusskriterien angewendet wurden (siehe Abschnitt 4.3.2.3.2).

Die Endpunkte der beiden Studien wurden sowohl in der Population der Erwachsenen als auch bei den Kindern und Jugendlichen zu Woche 24 analysiert und vergleichbar operationalisiert, so dass sie eine Aussage hinsichtlich der Effektrichtung erlauben. Im Fall des Endpunktes NAPSI wurde die Operationalisierung des Endpunkts angepasst, um auch hier die Vergleichbarkeit zu gewährleisten (siehe Abschnitt 4.3.2.3.3.2).

Der Evidenztransfer basierte auf den Wirksamkeitsvariablen, die anhand der PASI-Reduktion (von $\geq 75\%$, $\geq 90\%$ und 100%), des Erreichens eines NAPSI Scores von 0 und des Erreichens eines (C)DLQI Scores von 0 oder 1 ermittelt wurden, sowie auf den Sicherheitsendpunkten.

Es wurden ausschließlich Endpunkte herangezogen, welche die Grundlage für den Beschluss zum Verfahren von Ixekizumab bei erwachsenen Patienten und damit für den attestierten Zusatznutzen in dieser Population bildeten.

Die im Rahmen des Evidenztransfers für die adjustierte adulte und adjustierte pädiatrische Population generierten Daten zeigen gleichgerichtete positive Effekte für die Endpunkte PASI-Reduktion (von $\geq 75\%$, $\geq 90\%$ und 100%), Erreichen eines NAPSI Scores von 0 sowie Erreichen eines (C)DLQI Scores von 0 oder 1. Die Ergebnisse der Untersuchungen zur Sicherheit lassen zudem darauf schließen, dass das Verträglichkeitsprofil für Kinder/Jugendliche und Erwachsene ähnlich ist und für beide Populationen eine gute Verträglichkeit besteht. Sowohl in der Studie IXORA-S als auch in der Studie IXORA-PEDS wurde keine bedeutsame Effektmodifikation durch das Alter beobachtet. Daher lassen sich die Ergebnisse des Evidenztransfers auch auf die Population der 6-11-jährigen Patienten übertragen.

Die im Zuge des Evidenztransfers durchgeführten Analysen legen demzufolge den Schluss nahe, dass sich die Effekte von Ixekizumab zwischen Kindern/Jugendlichen und Erwachsenen nicht unterscheiden.

Die Ergebnisse der 12-Wochen-Analyse sowie die Langzeitsicherheitsdaten werden in diesem Dossier unterstützend dargestellt. Im IXE-Arm zeigen sich auch zu Woche 12 konsistente und

relevante Effekte bezüglich der Morbidität. Die Sicherheitsdaten zu Woche 12 sowie die Langzeitsicherheitsdaten belegen zudem die gute Verträglichkeit von Ixekizumab, welche auch schon in der adulten Population nachgewiesen werden konnte.

Die für die Ableitung des Zusatznutzens von Ixekizumab vorgelegten Ergebnisse des Evidenztransfers werden demnach durch die guten Ergebnisse der 12-Wochen-Analyse und die gute Verträglichkeit in den Langzeitsicherheitsdaten noch zusätzlich gestützt.

Die Ähnlichkeit bzw. Übereinstimmung hinsichtlich der Pharmakologie, Erkrankungsmanifestation und -progression sowie des klinischen Ansprechens (Wirksamkeit und Sicherheit) ist gegeben und wurde in den vorgelegten Modulen 2 und 3B sowie in dem vorliegenden Modul 4B dargelegt. Das Vorliegen eines Zusatznutzens in der Population, von der aus eine Übertragung der Evidenz stattfinden soll, ebenso wie eine mit Ustekinumab für beide Populationen identische ZVT bilden für den G-BA die Voraussetzungen für einen Evidenztransfer [58-61]. Alle diese Kriterien wurden in diesem Verfahren erfüllt.

Zusammenfassend wird analog zu dem Beschluss von Ixekizumab in der vom G-BA definierten Teilpopulation „Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die auf andere systemische Therapien einschließlich Ciclosporin, Methotrexat oder PUVA nur unzureichend angesprochen haben, oder bei denen eine Kontraindikation oder Unverträglichkeit gegenüber solchen Therapien vorliegt“ auf Basis des Evidenztransfers ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen bei Kindern und Jugendlichen ab 6 Jahren in der vorliegenden Indikationserweiterung abgeleitet.

4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.4.2 dargelegten Zusatznutzens sowie dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.

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

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Kinder und Jugendliche ab 6 Jahren mit mindestens 25 kg Körpergewicht mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie in Frage kommen.	Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen

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.

In der Zulassungsstudie IXORA-PEDS wurde die Therapie mit Etanercept nur über 12 Wochen verabreicht. Daher erfolgt für die vorliegende Nutzenbewertung ein Transfer der Evidenz von erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis auf Basis der bereits bewerteten IXORA-S Studie auf die pädiatrische Population, um den Zusatznutzen von Ixekizumab in dieser Indikation darzustellen.

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, 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.

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.

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.

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

- Patientenpopulation
- Intervention
- Kontrolle
- Datenherkunft
- verwendete Methodik
- entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
- Untersuchungen zur Robustheit
- ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Nicht zutreffend.

4.6 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. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2019. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2019-B-096.
2. Eli Lilly and Company Fachinformation Ixekizumab (Stand: 06.2020).
3. 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.
4. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2017. Allgemeine Methoden - Version 5.0 vom 10.07.2017.
5. Eli Lilly and Company 2016. 1. Protocol IIF-MC-RHBS(a) - A 52-Week Multicenter, Randomized, Blinded, Parallel-Group Study Comparing the Efficacy and Safety of Ixekizumab to Ustekinumab in Patients with Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis.
6. Eli Lilly and Company 2017. IIF-MC-RHBS: SAP 3.0. A 52-Week Multicenter, Randomized, Blinded, Parallel-Group Study Comparing the Efficacy and Safety of Ixekizumab to Ustekinumab in Patients with Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis.
7. Eli Lilly and Company 2018. Protocol IIF-MC-RHCD(b) Multicenter, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Study to Evaluate Safety, Tolerability, and Efficacy of Ixekizumab in Patients from 6 to Less than 18 Years of Age with Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis.
8. Eli Lilly and Company 2017. 1. Protocol Addendum IIF-MC-RHCD(2.1) Multicenter, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Study to Evaluate Safety, Tolerability,

- and Efficacy of Ixekizumab in Patients from 6 to Less than 18 Years of Age with Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis.
9. Eli Lilly and Company 2019. 1. Statistical Analysis Plan: IIF-MC-RHCD: A Multicenter, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Study to Evaluate Safety, Tolerability, and Efficacy of Ixekizumab in Patients from 6 to Less than 18 Years of Age with Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis.
 10. Eli Lilly and Company 2019. 1. RHCD Clinical Study Report - Multicenter, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Study to Evaluate Safety, Tolerability, and Efficacy of Ixekizumab in Patients from 6 to Less than 18 Years of Age with Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis.
 11. Eli Lilly and Company 2019. 1. RHCD Clinical Study Report Addendum - Multicenter, Double Blind, Randomized, Placebo-Controlled Study to Evaluate Safety, Tolerability, and Efficacy of Ixekizumab in Patients from 6 to Less than 18 Years of Age with Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis.
 12. Eli Lilly and Company 2018. 1. RHBS Clinical Study Report - A 52-Week Multicenter, Randomized, Blinded, Parallel-Group Study Comparing the Efficacy and Safety of Ixekizumab to Ustekinumab in Patients with Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis.
 13. European Medicines Agency (EMA) 2004. Guideline on Clinical Investigation of Medicinal Products Indicated for the Treatment of Psoriasis.
 14. 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.
 15. Fredriksson, T. & Pettersson, U. 1978. Severe psoriasis--oral therapy with a new retinoid. *Dermatologica*, 157, 238-44.
 16. Finlay, A. Y. 2005. Current severe psoriasis and the rule of tens. *Br. J. Dermatol.*, 152, 861-7.
 17. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) 2017. S3-Leitlinie: Therapie der Psoriasis vulgaris. *Update*, 10, 2017.
 18. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) 2019. AWMF-S2k-Leitlinie (013-094). Therapie der Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen.
 19. Reich, K. & Mrowietz, U. 2007. Treatment goals in psoriasis. *Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft*, 5, 566-74.
 20. Augustin, M., Reich, K., Reich, C., Purwins, S., Jeff Rustenbach, S., Schafer, I. & Radtke, M. 2008. Quality of psoriasis care in Germany--results of the national study PsoHealth 2007. *Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft*, 6, 640-5.
 21. Mrowietz, U., Kragballe, K., Reich, K., Spuls, P., Griffiths, C. E., Nast, A., Franke, J., Antoniou, C., Arenberger, P., Balieva, F., Bylaite, M., Correia, O., Dauden, E., Gisondi, P., Iversen, L., Kemeny, L., Lahfa, M., Nijsten, T., Rantanen, T., Reich, A., Rosenbach, T., Segaert, S., Smith, C., Talme, T., Volc-Platzer, B. & Yawalkar, N. 2011. Definition of treatment goals for moderate to severe psoriasis: a European consensus. *Archives of Dermatological Research*, 303, 1-10.
 22. Puig, L. 2015. PASI90 response: the new standard in therapeutic efficacy for psoriasis. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.*, 29, 645-8.
 23. Kimball, A. B., Luger, T., Gottlieb, A., Puig, L., Kaufmann, R., Nikai, E., Zhu, B., Edson-Heredia, E., Carlier, H., Lin, C. Y., Goldblum, O. & Yosipovitch, G. 2016.

- Impact of ixekizumab on psoriasis itch severity and other psoriasis symptoms: Results from 3 phase III psoriasis clinical trials. *J. Am. Acad. Dermatol.*, 75, 1156-61.
24. Korman, N. J., Zhao, Y., Li, Y., Liao, M. & Tran, M. H. 2015. Clinical symptoms and self-reported disease severity among patients with psoriasis - Implications for psoriasis management. *Journal of Dermatological Treatment* 26, 514-9.
 25. Ljosaa, T. M., Rustoen, T., Mork, C., Stubhaug, A., Miaskowski, C., Paul, S. M. & Wahl, A. K. 2010. Skin pain and discomfort in psoriasis: an exploratory study of symptom prevalence and characteristics. *Acta Derm. Venereol.*, 90, 39-45.
 26. Patruno, C., Napolitano, M., Balato, N., Ayala, F., Megna, M., Patri, A., Cirillo, T. & Balato, A. 2015. Psoriasis and skin pain: instrumental and biological evaluations. *Acta Derm. Venereol.*, 95, 432-8.
 27. Eichenfield, L. F., Paller, A. S., Tom, W. L., Sugarman, J., Hebert, A. A., Friedlander, S. F., Siegfried, E., Silverberg, N. & Cordero, K. M. 2018. Pediatric psoriasis: Evolving perspectives. *Pediatr. Dermatol.*, 35, 170-81.
 28. Fortina, A. B., Bardazzi, F., Berti, S., Carnevale, C., Di Lernia, V., El Hachem, M., Neri, I., Gelmetti, C. M., Lora, V. & Mazzatenta, C. 2017. Treatment of severe psoriasis in children: recommendations of an Italian expert group. *Eur. J. Pediatr.*, 176, 1339-54.
 29. Rich, P. & Scher, R. K. 2003. Nail Psoriasis Severity Index: a useful tool for evaluation of nail psoriasis. *J. Am. Acad. Dermatol.*, 49, 206-12.
 30. Lebwohl, M. G., Bachelez, H., Barker, J., Girolomoni, G., Kavanaugh, A., Langley, R. G., Paul, C. F., Puig, L., Reich, K. & van de Kerkhof, P. C. M. 2014. Patient perspectives in the management of psoriasis: Results from the population-based Multinational Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis Survey. *J. Am. Acad. Dermatol.*, 70, 871-81.e30.
 31. Wozel, G. 2008. Psoriasis treatment in difficult locations: scalp, nails, and intertriginous areas. *Clin. Dermatol.*, 26, 448-59.
 32. de Jong, E. M., Seegers, B. A., Gulink, M. K., Boezeman, J. B. & van de Kerkhof, P. C. 1996. Psoriasis of the nails associated with disability in a large number of patients: results of a recent interview with 1,728 patients. *Dermatology*, 193, 300-3.
 33. 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)
 34. Finlay, A. & Khan, G. 1994. Dermatology Life Quality Index (DLQI) - a simple practical measure for routine clinical use. *Clin. Exp. Dermatol.*, 19: 210-16.
 35. Lewis-Jones, M. & Finlay, A. 1995. The Children's Dermatology Life Quality Index (CDLQI): initial validation and practical use. *Br. J. Dermatol.*, 132, 942-9.
 36. Basra, M. K., Salek, M. S., Camilleri, L., Sturkey, R. & Finlay, A. Y. 2015. Determining the minimal clinically important difference and responsiveness of the Dermatology Life Quality Index (DLQI): further data. *Dermatology*, 230, 27-33.
 37. Salek, M. S., Jung, S., Brincat-Ruffini, L. A., MacFarlane, L., Lewis-Jones, M. S., Basra, M. K. & Finlay, A. Y. 2013. Clinical experience and psychometric properties of the Children's Dermatology Life Quality Index (CDLQI), 1995-2012. *Br. J. Dermatol.*, 169, 734-59.
 38. Lewis, V. & Finlay, A. Y. 2004. 10 years experience of the Dermatology Life Quality Index (DLQI). *The journal of investigative dermatology. Symposium proceedings*, 9, 169-80.

39. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2019. Dupilumab (atopische Dermatitis bei Jugendlichen) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V.
40. Hongbo, Y., Thomas, C. L., Harrison, M. A., Salek, M. S. & Finlay, A. Y. 2005. Translating the science of quality of life into practice: What do dermatology life quality index scores mean? *J. Invest. Dermatol.*, 125, 659-64.
41. von Kiedrowski, R., Dirschka, T., Kirchesch, H., Krähn-Senftleben, G., Petering, H., Reinhold, U., Sebastian, M. & Termeer, C. 2011. Psoriasis vulgaris – ein praxisnaher Behandlungspfad. *Der Deutsche Dermatologe*.
42. Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz 2014. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach §35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV). https://www.bgbl.de/xaver/bgbl/start.xav?startbk=Bundesanzeiger_BGBI&bk=Bundesanzeiger_BGBI&start=//%5B%40attr_id%3D%27bgbl110s2324.pdf%27%5D#_bgbl_%2F%2F*%5B%40attr_id%3D%27bgbl110s2324.pdf%27%5D_1484820573413.
43. European Medicines Agency (EMA) 2005. ICH GENDER CONSIDERATIONS IN THE CONDUCT OF CLINICAL TRIALS.
44. Food and Drug Administration (FDA) 1993. Guideline for the study and evaluation of gender differences in the clinical evaluation of drugs; notice. *Fed. Regist.*, 58, 39406-16.
45. Food and Drug Administration (FDA) 2016. Collection of Race and Ethnicity Data in Clinical Trials. Guidance for Industry and Food and Drug Administration Staff.
46. European Medicines Agency (EMA) 1998. ICH Topic E 5 (R1). Ethnic Factors in the Acceptability of Foreign Clinical Data.
47. clinicaltrials.gov Registereintrag 2017. Study of Ixekizumab (LY2439821) in Children 6 to Less Than 18 Years With Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis. <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03073200>.
48. EU-CTR Registereintrag 2017. 2016-003331-38 - 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.
49. ICTRP Registereintrag 2017. EUCTR2016-003331-38-DE - A study of ixekizumab (LY2439821) in participants from 6 to less than 18 years of age with moderate to severe plaque psoriasis. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003331-38.
50. ICTRP Registereintrag 2017. NCT03073200 - Study of Ixekizumab (LY2439821) in Children 6 to Less Than 18 Years With Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis. <https://clinicaltrials.gov/show/NCT03073200>.
51. Eli Lilly and Company 2020. 1. RHCD Clinical Study Report - Multicenter, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Study to Evaluate Safety, Tolerability, and Efficacy of Ixekizumab in Patients from 6 to Less than 18 Years of Age with Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis.
52. Paller, A. S., Seyger, M. M. B., Magarinos, G. A., Bagel, J., Pinter, A., Cather, J., Keller, S., Capriles, C. R., Lima, R. G., Gallo, G., Little, C. A., Edson-Heredia, E., Li, L., Xu, W. & Papp, K. 2020. Efficacy and Safety of Ixekizumab in a Phase 3, Randomized,

- Double-Blind, Placebo-Controlled Study in Paediatric Patients with Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis (IXORA-PEDS). *Br. J. Dermatol.*
53. Gordon, K. B., Blauvelt, A., Papp, K. A., Langley, R. G., Luger, T., Ohtsuki, M., Reich, K., Amato, D., Ball, S. G., Braun, D. K., Cameron, G. S., Erickson, J., Konrad, R. J., Muram, T. M., Nickoloff, B. J., Osuntokun, O. O., Secrest, R. J., Zhao, F., Mallbris, L. & Leonardi, C. L. 2016. Phase 3 Trials of Ixekizumab in Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis. *N. Engl. J. Med.*, 375, 345-56.
 54. Landells, I., Marano, C., Hsu, M. C., Li, S., Zhu, Y., Eichenfield, L. F., Hoeger, P. H., Menter, A., Paller, A. S., Taieb, A., Philipp, S., Szapary, P. & Randazzo, B. 2015. Ustekinumab in adolescent patients age 12 to 17 years with moderate-to-severe plaque psoriasis: results of the randomized phase 3 CADMUS study. *J. Am. Acad. Dermatol.*, 73, 594-603.
 55. Leonardi, C. L., Kimball, A. B., Papp, K. A., Yeilding, N., Guzzo, C., Wang, Y., Li, S., Dooley, L. T. & Gordon, K. B. 2008. Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 76-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 1). *Lancet*, 371, 1665-74.
 56. Paller, A. S., Siegfried, E. C., Langley, R. G., Gottlieb, A. B., Pariser, D., Landells, I., Hebert, A. A., Eichenfield, L. F., Patel, V., Creamer, K. & Jahreis, A. 2008. Etanercept treatment for children and adolescents with plaque psoriasis. *N. Engl. J. Med.*, 358, 241-51.
 57. Genovese, M. C., Mysler, E., Tomita, T., Papp, K. A., Salvarani, C., Schwartzman, S., Gallo, G., Patel, H., Lisse, J. R. & Kronbergs, A. 2020. Safety of ixekizumab in adult patients with plaque psoriasis, psoriatic arthritis and axial spondyloarthritis: data from 21 clinical trials. *Rheumatology*.
 58. 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 – Vandetanib (neues Anwendungsgebiet: medulläres Schilddrüsenkarzinom bei Jugendlichen und Kindern im Alter von 5 Jahren und älter).
 59. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2017. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie(AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Vandetanib (neues Anwendungsgebiet: medulläres Schilddrüsenkarzinom bei Jugendlichen und Kindern im Alter von 5 Jahren und älter)
 60. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2019. 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 – Mepolizumab (neues Anwendungsgebiet: Zusatzbehandlung bei schwerem refraktärem eosinophilem Asthma bei Kindern und Jugendlichen im Alter von ≥ 6 bis < 18 Jahren).
 61. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2019. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung derArzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Mepolizumab (neues Anwendungsgebiet:Zusatzbehandlung bei schwerem refraktärem eosinophilem Asthma bei Kindern und Jugendlichen im Alter von ≥ 6 bis < 18 Jahren).

62. European Medicines Agency (EMA) 2018. Reflection paper on the use of extrapolation in the development of medicines for paediatrics.
63. Chiricozzi, A., Guttman-Yassky, E., Suárez-Farinas, M., Nograles, K. E., Tian, S., Cardinale, I., Chimenti, S. & Krueger, J. G. 2011. Integrative responses to IL-17 and TNF- α in human keratinocytes account for key inflammatory pathogenic circuits in psoriasis. *J. Invest. Dermatol.*, 131, 677-87.
64. Chiricozzi, A. & Krueger, J. G. 2013. IL-17 targeted therapies for psoriasis. *Expert opinion on investigational drugs*, 22, 993-1005.
65. Krueger, J. G., Fretzin, S., Suárez-Fariñas, M., Haslett, P. A., Phipps, K. M., Cameron, G. S., McColm, J., Katcherian, A., Cueto, I. & White, T. 2012. IL-17A is essential for cell activation and inflammatory gene circuits in subjects with psoriasis. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 130, 145-54. e9.
66. Girolomoni, G., Strohal, R., Puig, L., Bachelez, H., Barker, J., Boehncke, W. H. & Prinz, J. C. 2017. The role of IL-23 and the IL-23/TH 17 immune axis in the pathogenesis and treatment of psoriasis. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.*, 31, 1616-26.
67. Rendon, A. & Schakel, K. 2019. Psoriasis Pathogenesis and Treatment. *Int. J. Mol. Sci.*, 20.
68. Blauvelt, A., Lomaga, M., Burge, R., Zhu, B., Shen, W., Shrom, D., Dossenbach, M. & Pinter, A. 2019. Greater cumulative benefits from ixekizumab versus ustekinumab treatment over 52 weeks for patients with moderate-to-severe psoriasis in a randomized, double-blinded phase 3b clinical trial. *Journal of Dermatological Treatment*.
69. Paul, C., Griffiths, C. E. M., van de Kerkhof, P. C. M., Puig, L., Dutronc, Y., Henneges, C., Dossenbach, M., Hollister, K. & Reich, K. 2019. Ixekizumab provides superior efficacy compared with ustekinumab over 52 weeks of treatment: Results from IXORA-S, a phase 3 study. *J. Am. Acad. Dermatol.*, 80, 70-9.e3.
70. Reich, K., Pinter, A., Lacour, J. P., Ferrandiz, C., Micali, G., French, L. E., Lomaga, M., Dutronc, Y., Henneges, C., Wilhelm, S., Hartz, S. & Paul, C. 2017. Comparison of ixekizumab with ustekinumab in moderate-to-severe psoriasis: 24-week results from IXORA-S, a phase III study. *Br. J. Dermatol.*, 177, 1014-23.
71. Wasel, N., Thaçi, D., French, L. E., Conrad, C., Dutronc, Y., Gallo, G., Berggren, L. & Lacour, J.-P. 2020. Ixekizumab and Ustekinumab Efficacy in Nail Psoriasis in Patients with Moderate-to-Severe Psoriasis: 52-Week Results from a Phase 3, Head-to-Head Study (IXORA-S). *Dermatology and Therapy*.
72. clinicaltrials.gov Registereintrag 2015. A Study of Ixekizumab (LY2439821) in Participants With Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis. <https://clinicaltrials.gov/show/NCT02561806>.
73. EU-CTR Registereintrag 2015. 2015-000892-28-DE -A Phase 3b Trial of ixekizumab compared to ustekinumab (Stelara) in Moderate to Severe Psoriasis. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000892-28.
74. ICTRP Registereintrag 2015. A Phase 3b Trial of ixekizumab compared to ustekinumab (Stelara) in Moderate to Severe Psoriasis. <http://www.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-000892-28-NL>.
75. ICTRP Registereintrag 2015. NCT02561806 - A Study of Ixekizumab (LY2439821) in Participants With Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis. <https://clinicaltrials.gov/show/NCT02561806>.
76. Eli Lilly and Company 2017. Dossier Ixekizumab, Modul 4B

77. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2017. Geltende Fassung Arzneimittel-Richtlinie/Anlage XII: Ixekizumab.
78. Eli Lilly and Company 2016. IIF-MC-RHBS 24-Week Clinical Study Report: A 52-Week Multicenter, Randomized, Blinded, Parallel-Group Study Comparing the Efficacy and Safety of Ixekizumab to Ustekinumab in Patients with Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis.
79. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2015. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV - Beratungsanforderung 2015-B-023 - Ixekizumab zur Behandlung der Plaque-Psoriasis.
80. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2015. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Secukinumab.
81. Morfeld, M., Bullinger, M., Nantke, J. & Brähler, E. 2005. Die Version 2.0 des SF-36 Health Survey - Ergebnisse einer bevölkerungsrepräsentativen Studie. *Soz. Präventivmed.*, 50, 292-300.
82. Basra, M. K., Fenech, R., Gatt, R. M., Salek, M. S. & Finlay, A. Y. 2008. The Dermatology Life Quality Index 1994-2007: a comprehensive review of validation data and clinical results. *Br. J. Dermatol.*, 159, 997-1035.
83. Cardiff University 2013. Dermatologischer Lebensqualitäts Fragebogen. Verfügbar unter: <http://www.cardiff.ac.uk/dermatology/files/2014/04/DLQI-German-formatted.pdf> [Zugriff am 16.06.2020].
84. Eli Lilly and Company 2015. CTD Section 2.5. Clinical Overview - Ixekizumab (LY2439821)- Plaque Psoriasis Indication.

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.

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 Psoriasis/	39720
5	Psoriasis.mp.	47787
6	4 or 5	51103
7	randomi*ed controlled trial.pt.	506131
8	randomi*ed.mp.	876829
9	placebo.mp.	214731
10	or/7-9	935651
11	3 and 6 and 10	142

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: [Psoriasis] explode all trees	3238
5	Psoriasis:ti,ab,kw	7509
6	#4 or #5	7768
7	#3 and #6	315

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 [Quelle] – 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	psoriasis/exp	90631
5	psoriasis:ti,ab,kw	62196
6	4 OR 5	96017
7	random*:ab,ti or placebo*:de,ab,ti or ((double NEXT/1 blind*):ab,ti)	1788594
8	3 and 6 and 7	615

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

Es wurde keine systematische Recherche durchgeführt.

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), 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

Es wurde keine systematische Recherche durchgeführt.

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

Es wurde keine systematische Recherche durchgeführt.

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.	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. 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 .	A5
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 .	A3
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 .	A1
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 .	A3
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 .	A1
23.	Eli Lilly & Company 2016. A Study of Ixekizumab (LY2439821) in bDMARD-Naive Participants With Radiographic Axial Spondyloarthritis. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02696785 .	A1
24.	Eli Lilly & Company 2016. A Study of Ixekizumab (LY2439821) in TNF Inhibitor Experienced Participants With Radiographic Axial Spondyloarthritis. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02696798 .	A1
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 .	A5

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 .	A1
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 .	Eingeschlossen IXORA-PEDS
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 .	A5
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 .	A3
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 .	A1
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 .	A1
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 .	A3
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 .	Eingeschlossen IXORA-PEDS
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 .	A1
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 .	A1
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 .	A1
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,	A3

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 .	A1
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 .	A1
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 .	A5
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 .	A1
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 .	A3
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 .	A1
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 .	A1
32.	Eli Lilly & Company 2016. A Study of Ixekizumab in Participants With Plaque Psoriasis. <i>Nct02993471</i> . https://clinicaltrials.gov/show/NCT02993471 .	A5
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 .	A1
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 .	A1
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	A1

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 .	A1
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 .	A1
38.	Eli Lilly & Company 2016. A Study of Ixekizumab (LY2439821) in Participants With Nonradiographic Axial Spondyloarthritis. <i>Nct02757352</i> . https://clinicaltrials.gov/show/NCT02757352 .	A1
39.	Eli Lilly & Company 2017. A Study of Ixekizumab in Chinese Participants With Psoriasis Vulgaris. <i>Nct03073213</i> . https://clinicaltrials.gov/show/NCT03073213 .	A5
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 .	A1
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 .	Eingeschlossen IXORA-PEDS
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 .	Eingeschlossen IXORA-PEDS
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 .	A1
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.	University Ghent 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

Nummer	Studie	Einschluss- /Ausschlussgrund
60.	Eli Lilly Japan K.K. 2012. IIF-MC-RHAZ. <i>JPRN-JapicCTI-121952</i> . https://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-121952 .	A1
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 .	A1
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 .	A1
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 .	A1
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 .	A5
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 .	A3
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	A1

Nummer	Studie	Einschluss-/Ausschlussgrund
	relapse in patients with severe psoriasis. ChiCTR2000032847. 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>Ni8470</i> . https://trialregister.nl/trial/8470 .	A3
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 .	A1
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 .	A3
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

Es wurde keine systematische Recherche durchgeführt.

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 4-94 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Sollten Sie im Dossier indirekte Vergleiche präsentieren, beschreiben Sie ebenfalls die Methodik jeder zusätzlich in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie (Abschnitt 4.3.2.1). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-94 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-94 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie IXORA-PEDS

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p>Ziel dieser Studie ist die Feststellung der Überlegenheit von Ixekizumab alle vier Wochen (IXE Q4W) gegenüber Placebo zu Woche 12 (Visite 7) bei der Behandlung von pädiatrischen Patienten (Kinder und Jugendliche, 6-17 Jahre) mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, gemessen mit Hilfe des Psoriasis Area and Severity Index-Reduktion von $\geq 75\%$ (PASI 75) und des Erreichens eines static Physician Global Assessment (sPGA) Scores von 0 oder 1.</p> <p><i>Folgende Ergänzungen galten gemäß „RHCD Protocol Addendum (2)“:</i></p> <p><i>Ergänzung eines Etanercept-Arms, in Ländern, in denen Etanercept für die Behandlung der schweren pädiatrischen Plaque-Psoriasis zugelassen war.</i></p>
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z.B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<p>Die Studie IXORA-PEDS ist eine multizentrische, doppelblinde, randomisierte, Placebo-kontrollierte Phase 3 Studie, die die Wirksamkeit und Sicherheit von Ixekizumab im Vergleich zu Placebo bei Patienten im Alter von 6 bis < 18 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis untersucht. Mittelschwere bis schwere Plaque-Psoriasis wird als PASI-Wert ≥ 12, sPGA-Wert ≥ 3 und Körperoberfläche (Body Surface Area; BSA) $\geq 10\%$ zum Zeitpunkt des Screenings und zu Baseline definiert.</p> <p><i>Folgende Ergänzungen galten gemäß „RHCD Protocol Addendum (2)“:</i></p> <p><i>Die Studienpopulation, die gemäß dem Addendum rekrutiert wurde, bestand aus pädiatrischen Patienten mit schwerer Psoriasis (Baseline PASI-Wert ≥ 20 oder sPGA ≥ 4)</i></p> <p>Die Randomisierung erfolgte im Verhältnis 2:1 auf IXE Q4W oder Placebo alle 4 Wochen (Placebo Q4W).</p> <p><i>Folgende Ergänzungen galten gemäß „RHCD Protocol Addendum (2)“:</i></p> <p><i>Die Randomisierung der Studienpopulation erfolgte im Verhältnis 2:2:1 auf IXE Q4W oder Etanercept oder Placebo Q4W.</i></p> <p><i>Patienten, die in den Etanercept-Arm randomisiert wurden, erhielten in den Wochen 0–11 wöchentlich (Q1W) 0,8 mg/kg Etanercept, bis zu einem Maximum von 50 mg pro Dosis.</i></p> <p>Die Studie war in folgende Perioden aufgeteilt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Periode 1: Die Screening Periode (umfasste Visite 1) betrug etwa 7 bis 30 Tage und endete mit dem Beginn der Periode 2. Im Rahmen des Screenings wurde die Eignung der Patienten zur Studienteilnahme beurteilt. • Periode 2: Die doppelblinde Behandlungsperiode (Induktionsphase) dauerte von Woche 0 (Baseline; Visite 2) bis einschließlich Woche 12 (Visite 7) und bewertete die Wirksamkeit und Sicherheit von Ixekizumab im Vergleich zu Placebo. <p><i>Folgende Ergänzungen galten gemäß „RHCD Protocol Addendum</i></p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>(2)“:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Periode 2: Es wurden 30 Patienten in einen Etanercept- (Enbrel®) Open-Label-Referenzarm randomisiert. Es wurde kein zu Etanercept passendes Placebo verabreicht. Patienten bekamen nur das entsprechende Placebo, um die Verblindung von Ixekizumab zu gewährleisten. Um die statistische Validität aufrechtzuerhalten, führten verblindete Assessoren die Wirksamkeitsprüfungen in Ländern durch, in denen Etanercept verabreicht wurde. Patienten, die während der doppelblinden Behandlungsperiode (Periode 2) in den Etanercept-Arm randomisiert wurden, begannen die Behandlung mit Ixekizumab während der 48-wöchigen Open-Label-Erhaltungsperiode (Periode 3) nach einer 8-wöchigen Washout-Phase (um erhöhte Risiken bei gleichzeitiger Etanercept- und Ixekizumab-Exposition zu vermeiden).</i> • <i>Periode 3: Die 48-wöchige, offene Erhaltungsphase startete nach Woche 12 (Visite 7) und dauerte bis einschließlich Woche 60 (Visite 19). Diese Periode bewertete die langfristige Wirksamkeit und Sicherheit von Ixekizumab. Patienten, die zu Beginn von Periode 2 in die Ixekizumab-Gruppe randomisiert wurden, setzten die in der letzten Periode erhaltene Dosis fort. Patienten, die zu Beginn der Periode 2 in den Placebo-Arm randomisiert wurden, erhielten Ixekizumab Q4W gewichtsabhängig in einer Dosierung von 20, 40 oder 80 mg.</i> • <i>Periode 4: Die Verlängerungsphase fand nach Woche 60 (Visite 19) bis einschließlich Woche 108 (Visite 31) statt und bewertete die langfristige Wirksamkeit und Sicherheit von Ixekizumab. Die Patienten setzten die Open-Label-Behandlung mit Ixekizumab mit der in der letzten Periode (Periode 3) erhaltenen Dosis fort.</i> <p><i>Folgende Ergänzungen galten gemäß „RHCD Protocol Addendum (2)“:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Periode 4: Patienten aus EU-Ländern, die das Response-Kriterium (definiert als sPGA [0, 1]) in Woche 60 erfüllten, wurden re-randomisiert zu Ixekizumab oder Placebo (Verhältnis 1:1). Patienten, die wieder auf Ixekizumab randomisiert wurden, erhielten 20, 40 oder 80 mg Q4W Ixekizumab, entsprechend ihres Gewichts zum Zeitpunkt der Re-Randomisierung. Bei einem erneuten Krankheitsschub (sPGA ≥ 2) erhielten die Patienten je nach Gewicht 20, 40 oder 80 mg Q4W Ixekizumab.</i> • <i>Periode 5: Die Nachbeobachtungsphase startete nach dem letzten Besuch der Behandlungsperiode oder der Visite bei vorzeitigem Abbruch (Early Termination Visit; ETV) und dauerte bis zu 24 Wochen. Dieser Zeitraum diente der Sicherheitsüberwachung nach Behandlungsende für jeden Patienten, der mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatte.</i>
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z.B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p>Amendment (a) vom 20. Juli 2017</p> <p>Folgende größere Änderungen wurden vorgenommen:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Spezifikation der Tuberkulose-Testkriterien (Tuberculosis [TB] testing criteria) für die Testung mit bereinigten

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Proteinderivaten (Purified Protein Derivative; PPD)</p> <ol style="list-style-type: none"> 2. Änderungen an sekundären Endpunkten 3. Änderung des Endpunkts Children Dermatology Life Quality Index (CDLQI) und Dermatology Life Quality Index (DLQI). Der Fragebogen CDLQI kann für Patienten ≥ 17 Jahre nicht genutzt werden. Geändert zu (C)DLQI (0,1) 4. Ergänzung von Anhang 5: Blutdruck-Kriterien 5. Änderungen und Anpassungen der Ein- und Ausschlusskriterien und der Behandlungen zur Anpassung an das geänderte Studiendesign <p>Amendment (b) vom 22. September 2018 Folgende größere Änderungen wurden vorgenommen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hinzufügen eines Absatzes, der weitere Interimsanalysen ermöglicht • Aktualisiertes Ausschlusskriterium: „Patienten mit lymphoproliferativen und anderen bösartigen Erkrankungen sind von der Teilnahme an der Studie ausgeschlossen, es sei denn, die Erkrankung ist durch eine Biopsie ausgeschlossen.“ • Aktualisiertes Ausschlusskriterium: Spezifikation der Zeitrahmen für den Erhalt anderer Therapien zur Verdeutlichung, dass sich diese Zeitrahmen auf den Screening-Zeitpunkt beziehen. <p>Eine vollständige Auflistung der Änderungen sind der jeweiligen Protokoll-Version zu entnehmen.</p>
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p><u>Haupt-Einschlusskriterien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Mittelschwere bis schwere Plaque-Psoriasis seit mindestens 6 Monaten vor Baseline (Woche 0; Visite 2) nach Ermessen des Prüfarztes • PASI Score ≥ 12, sPGA ≥ 3 und BSA $\geq 10\%$ zum Zeitpunkt des Screenings (Visite 1) und der Baseline (Woche 0; Visite 2) • Patienten, die für eine Phototherapie oder systemische Behandlung in Frage kamen oder vom Prüfarzt als nicht ausreichend durch topische Therapien behandelt angesehen wurden <p><u>Haupt-Ausschlusskriterien:</u></p> <p>Medizinischer Zustand</p> <ul style="list-style-type: none"> • pustulöse, erythrodermische und/oder guttata Formen der Plaque-Psoriasis • Arzneimittelinduzierte Plaque-Psoriasis (z.B. neues Auftreten oder Exazerbation durch Betablocker, Calciumkanalblocker oder Lithium) • klinische und/oder labortechnische Evidenz für unbehandelte latente oder aktive TB

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Evidenz für oder positiver Test auf Hepatitis-B-Virus (HBV; positiv auf Hepatitis-B-Oberflächenantigen [HBsAg+] oder Anti-Hepatitis-B-Core-Antikörper [HBcAb+] und HBV-DNA getestet) (Anmerkung: Patienten konnten in die Studie eingeschlossen werden, wenn sie HBcAb+ und HBV-DNA negativ waren. Patienten, die diese Kriterien beim Screening (Visite 1) erfüllten, wurden vom Zentrallabor identifiziert und während der Studie überwacht) • Evidenz für oder positiver Test auf Hepatitis-C-Virus (HCV; d.h. positiv auf HCV-Antikörper und bei einem konfirmatorischen Test auf HCV, z.B. HCV-Polymerasekettenreaktion) • für immunsupprimierte Patienten typische oder bei solchen Patienten häufige Infektion (z.B. Pneumocystis jirovecii-Pneumonie, Histoplasmose oder Coccidioidomycose) oder bekannte Immunschwäche • Herpes-Zoster-Infektion oder andere klinisch wahrnehmbare Varicella-Zoster-Virusinfektion innerhalb der letzten 12 Wochen vor Baseline (Woche 0; Visite 2) • Jede andere bestehende oder frühere Infektion, einschließlich chronischer oder lokaler Infektion, innerhalb der letzten 4 Wochen vor Baseline (Woche 0; Visite 2), die nach Meinung des Prüfarztes bei einer Studienteilnahme ein inakzeptables Risiko für den Patienten dargestellt hätte; diese Patienten konnten mindestens 4 Wochen nach Abklingen der Symptomatik noch ein weiteres Mal gescreent werden • Sepsis oder Risiko einer Sepsis <p>Vorangegangene/gleichzeitige Behandlungen</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patienten, die vorher mit Etanercept behandelt worden waren • Patienten, die eine Therapie, die auf die Reduktion von Interleukin-17 abzielt, erhalten hatten • Patienten, die andere Therapien innerhalb des festgelegten Zeitrahmens vor dem Screening erhalten hatten, z.B.: <ul style="list-style-type: none"> ○ Adalimumab und Infliximab innerhalb der letzten 60 Tage, Abatecept innerhalb der letzten 90 Tage, Anakinra innerhalb der letzten 7 Tage oder andere biologische krankheitsmodifizierende anti-rheumatische Medikamente (biologic Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs; bDMARDs) innerhalb von 5 Eliminationshalbwertszeiten ○ systemische Therapie für Plaque Psoriasis und Psoriasis-Arthritis (z.B. Methotrexat, Ciclosporin) oder Phototherapie (z.B. Photochemotherapie [Psoralen plus Ultraviolett A-Licht (UV-A)]) innerhalb der letzten 4 Wochen ○ Alle Prüfpräparate, die in den letzten 4 Wochen oder innerhalb von 5 Eliminationshalbwertszeiten (je nachdem, was länger war) gegeben wurden ○ UV-A- oder UV-B-Licht-Therapien und topische Behandlungen (außer im Gesicht, auf der Kopfhaut oder im Genitalbereich während des Screenings) in

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>den letzten 4 Wochen</p> <p>Vorherige/gleichzeitige Teilnahme an klinischen Studien</p> <ul style="list-style-type: none"> • gleichzeitige Teilnahme an einer anderen klinischen Studie mit einem Prüfpräparat oder einer anderen Art von medizinischer Forschung, die als wissenschaftlich oder medizinisch nicht mit dieser Studie vereinbar eingestuft wurde <p>Eine vollständige Auflistung der Kriterien sind dem Protokoll zu entnehmen.</p>
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	<p>Diese multizentrische Studie wurde in 68 Zentren in 13 Ländern durchgeführt. Verantwortlich für die Studienorganisation war der Sponsor, Eli Lilly and Company (Lilly).</p> <p>Folgende Länder nahmen an der Studie teil: Argentinien, Deutschland, Frankreich, Kanada, Mexiko, Niederlande, Polen, Puerto Rico, Russland, Spanien, Tschechien, Ungarn, Vereinigte Staaten.</p> <p><i>Folgende Ergänzungen galten gemäß „RHCD Protocol Addendum (2)“:</i></p> <p><i>In Ländern, in denen Etanercept zur Behandlung der schweren Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen zugelassen war – dies umfasste Argentinien, Deutschland, Frankreich, Mexiko, Polen, Russland, Spanien, Tschechien, Ungarn – konnten Patienten im Rahmen des ETN-Addendums eingeschlossen werden.</i></p>
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p>Behandlungsdauer: 12 Wochen randomisierte verblindete Periode plus 48 Wochen Open-Label-Erhaltungsphase</p> <p>Ixekizumab-Arm:</p> <p>Je nach Körpergewicht subkutane Injektion von 80, 40 und 20 mg Ixekizumab</p> <p>> 50 kg: 80 mg Ixekizumab</p> <ul style="list-style-type: none"> • Initial: 160 mg (2 x 80 mg) Ixekizumab • Woche 4 und 8: 80 mg Ixekizumab • Woche 12: 80 mg Ixekizumab plus Placebo • Woche 16-104: 80 mg Ixekizumab Q4W <p>≥ 25 kg ≤ 50 kg: 40 mg Ixekizumab</p> <ul style="list-style-type: none"> • Initial: 80 mg Ixekizumab • Woche 4 und 8: 40 mg Ixekizumab • Woche 12: 40 mg Ixekizumab plus Placebo • Woche 16-104: 40 mg Ixekizumab Q4W <p>< 25 kg: 20 mg Ixekizumab</p> <ul style="list-style-type: none"> • Initial: 40 mg Ixekizumab • Woche 4 und 8: 20 mg Ixekizumab • Woche 12: 20 mg Ixekizumab plus Placebo • Woche 16-104: 20 mg Ixekizumab Q4W <p>Placebo-Arm:</p> <p>subkutane Injektion mit Placebo für 80, 40 und 20 mg Ixekizumab</p> <p>> 50 kg: Placebo für 80 mg Ixekizumab</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Initial: 2 x Placebo für 80 mg Ixekizumab • Woche 4 und 8: Placebo für 80 mg Ixekizumab • Woche 12: 160 mg (2 x 80 mg) Ixekizumab (Startdosis) • Woche 16-104: 80 mg Ixekizumab Q4W <p>≥ 25 kg ≤ 50 kg: Placebo für 40 mg Ixekizumab</p> <ul style="list-style-type: none"> • Initial: Placebo für 80 mg Ixekizumab • Woche 4 und 8: Placebo für 40 mg Ixekizumab • Woche 12: 2 x 40 mg Ixekizumab (Startdosis) • Woche 16-104: 40 mg Ixekizumab Q4W <p>< 25 kg: Placebo für 20 mg Ixekizumab</p> <ul style="list-style-type: none"> • Initial: Placebo für 40 mg Ixekizumab • Woche 4 und 8: Placebo für 20 mg Ixekizumab • Woche 12: 2 x 20 mg Ixekizumab (Startdosis) • Woche 16-104: 20 mg Ixekizumab Q4W <p><i>Folgende Ergänzungen galten gemäß „RHCD Protocol Addendum (2)“:</i> <i>Subkutane Injektion von 0,8 mg/kg Etanercept</i> <i>Die initiale Gabe von Etanercept erfolgte durch das Prüfpersonal am Prüfzentrum. Nach einer Schulung durch das klinische Personal wurden die Etanercept-Injektionen durch betreuende Personen oder den Patienten selbst durchgeführt. Jeder Patient wurde angewiesen, für alle Injektionen an das Prüfzentrum zurückzukehren und unter Aufsicht des Prüfarztes zur Selbstinjektion von Etanercept geschult zu werden, bis der Prüfarzt den Patienten für ausreichend kompetent befand, um die Selbstinjektionen eigenständig zu Hause durchzuführen.</i> <i>Etanercept-Arm:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Wochen 0-11: 0,8 mg/kg Etanercept, jedoch nicht mehr als 50 mg pro Dosis • Wochen 12-20: Keine Injektionen (Washout-Phase) • Woche 20: Wechsel auf 20, 40 oder 80 mg Ixekizumab abhängig vom Körpergewicht, mit Startdosierungen von <ul style="list-style-type: none"> ○ 40 mg (< 25 kg) ○ 80 mg (≥ 25 kg ≤ 50 kg) ○ 160 mg (> 50 kg) <p><i>Bei Wechsel der Patienten in eine andere Gewichtskategorie, wurde die Dosierung entsprechend angepasst.</i></p>
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z.B. Mehrfachbeobachtungen,	<p><u>Co-Primäre Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Anteil der Patienten, die eine PASI-Reduktion von ≥75% in Woche 12 erreichen • Anteil der Patienten, die sPGA Scores von 0 oder 1 in Woche 12 erreichen <p><u>Sekundäre Endpunkte innerhalb der multiplen Testprozedur („gated“):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Anteil der Patienten, die eine PASI-Reduktion von ≥ 90% in Woche 12 erreichen • Anteil der Patienten, die einen sPGA Score von 0 in

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p>Woche 12 erreichen</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anteil der Patienten, die eine PASI-Reduktion von 100% in Woche 12 erreichen • Verbesserung des Juckreiz-NRS (Numeric Rating Scale) um ≥ 4 in Woche 12 bei Patienten mit einem Juckreiz-NRS-Wert ≥ 4 zu Baseline • Anteil der Patienten, die eine PASI-Reduktion von $\geq 75\%$ in Woche 4 erreichen • Anteil der Patienten, die sPGA Scores von 0 oder 1 in Woche 4 erreichen <p><u>Andere sekundäre Endpunkte</u></p> <p>Folgende Endpunkte wurden in Woche 12 und zu jedem Studienbesuch nach Studienbeginn während der doppelblinden Behandlungsperiode bewertet:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anteil der Patienten, die eine PASI-Reduktion von $\geq 50\%$, $\geq 75\%$, $\geq 90\%$ und 100% erreichen • Anteil der Patienten, die einen sPGA Score von 0 sowie von 0 oder 1 erreichen • Änderung des Itch NRS Scores gegenüber Baseline • Anteil der Patienten, die einen (C)DLQI Score von 0 oder 1 erreichen • Änderung des Nail Psoriasis Severity Index (NAPSI), Psoriasis Scalp Severity Index (PSSI) und /oder Palmoplantar Psoriasis Area and Severity Index (PPASI) gegenüber Baseline, für Patienten mit Beteiligung der Nägel, Kopfhaut oder Hände/Füße zu Baseline <p><u>Weitere sekundäre Endpunkte</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Anteil der Patienten, die eine PASI-Reduktion von $\geq 75\%$ jeweils in Woche 24 und Woche 48 erreichen • Anteil der Patienten, die sPGA Scores von 0 oder 1 jeweils in Woche 24 und Woche 48 erreichen • Anteil der Patienten, die eine PASI-Reduktion von $\geq 90\%$ jeweils in Woche 24 und Woche 48 erreichen • Anteil der Patienten, die einen sPGA Score von 0 jeweils in Woche 24 und Woche 48 erreichen • Anteil der Patienten, die eine PASI-Reduktion von 100% jeweils in Woche 24 und Woche 48 erreichen • PASI-Reduktion von $\geq 75\%$ und sPGA Scores von 0 oder 1 in Woche 12 in Korrelation mit therapiebedingten Anti-Drug-Antikörper-Titern (ADA, niedrig, moderat und hoch) und abhängig vom „neutralizing anti-drug antibody status“ • Erhebung des Talspiegels für Ixekizumab • Modellparameter für die Dosis-Wirkungskurve für den Ixekizumab-Talspiegel und Wirksamkeits-Endpunkte (z.B. sPGA, PASI) in Woche 12 • Ixekizumab Talspiegel assoziiert mit ADA Titer Subgruppen • Zur Bewertung der Sicherheit von Ixekizumab: Erhebung/Dokumentation u.A.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> ○ von Infektionen ○ von Reaktionen an der Injektionsstelle, ○ der B-, T-, und NK-Zellen-Level, ○ der Anzahl an weißen und roten Blutkörperchen und ○ von Laborwerten (Hämatologie und klinische Chemie inklusive Alanin-Aminotransferase [ALT] und Aspartat-Aminotransferase [AST] während des Studienverlaufs) <p><i>Das „RHCD Protocol Addendum (2)“ umfasste weder primäre Endpunkte noch eine multiple Testprozedur. Folgende sekundäre Endpunkte waren präspezifiziert:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> ● Anteil der Patienten, die eine PASI-Reduktion von $\geq 75\%$ in Woche 12 erreichen ● Anteil der Patienten, die sPGA Scores von 0 oder 1 in Woche 12 erreichen ● Zeit bis zum erneuten Krankheitsschub (moderater Schweregrad im sPGA [≥ 2]) während der doppelblinden, randomisierten Withdrawal Periode (Periode 4) ● Anteil der Patienten, die sPGA Scores von 0 oder 1 in Woche 108 erreichen <p><u>Tertiäre/explorative Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ● Abgleich der Gewichts-, Größen-, und BMI (Body-Mass-Index)-Daten mit Wachstumsstandards der Zentren für Seuchenkontrolle und -prävention (Centers for Disease Control and Prevention) ● Shift-Tabelle für die Tanner-Stadien vom maximalen Wert zu Baseline bis zum maximalen Wert post-Baseline nach Geschlecht ● Anteil der Patienten, die Erscheinungsfreiheit in den jeweiligen Psoriasis-Regionen erreichen (ermittelt mit dem Fragebogen Binary Questions on Psoriasis Location) ● Anteil der Patienten, die einen Wert von 0 oder 1 im Patient's Global Assessment of Disease Severity (PatGa) erreichen ● Anteil der Patienten, die während der Open-Label Erhaltungsphase und der Verlängerungsphase einen PASI 90, sPGA von 0, PASI 100, PASI 75, sPGA Scores von 0 oder 1 erreichen bzw. eine Verbesserung des Juckreiz-NRS um ≥ 4 (für Patienten mit einem Juckreiz-NRS-Wert ≥ 4 zu Baseline) aufweisen
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Siehe Punkt 3b
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Die geplante Studienpopulationsgröße der Hauptstudie betrug 165 Patienten, randomisiert im Verhältnis 2:1 in die beiden

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Behandlungsarme:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ixekizumab (110 Patienten) oder • Placebo (55 Patienten) <p>Die Stichprobengröße wurde so gewählt, dass sie > 99%ige Power besitzt, um die Überlegenheit von Ixekizumab gegenüber Placebo für eine PASI-Reduktion von $\geq 75\%$ und das Erreichen eines sPGA Scores von 0 oder 1 in Woche 12 zu testen, basierend auf dem 2-seitigen Fisher's Exact Test bei einem Signifikanzniveau von 0,05. Für die Power-Kalkulationen wurden Ansprechraten von 80% für Ixekizumab und 10% für Placebo angenommen, sowohl für eine PASI-Reduktion von $\geq 75\%$ als auch das Erreichen eines sPGA Scores von 0 oder 1.</p> <p><i>Folgende Ergänzungen galten gemäß „RHCD Protocol Addendum (2)“:</i></p> <p><i>Im Rahmen dieses Addendums sollten ungefähr 75 Patienten mit schwerer Psoriasis im Verhältnis 2:2:1 in die drei Behandlungsarme randomisiert werden:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Ixekizumab (30 Patienten) oder • Etanercept (30 Patienten) oder • Placebo (15 Patienten). <p><i>Hierbei waren die Patienten der Ixekizumab- und Placebo-Arme bereits Bestandteil der Hauptstudie, während die Patienten des Etanercept-Arms zusätzlich rekrutiert werden sollten. Dies führte zu einer geplanten Gesamtpopulationsgröße von 195 Patienten (165 Patienten Hauptstudie + 30 Patienten Etanercept-Arm).</i></p> <p><i>Die Power, um die Überlegenheit von Ixekizumab über Etanercept in Woche 12 für sPGA Scores von 0 oder 1 und mindestens eine PASI-Reduktion von $\geq 75\%$ bei einem Signifikanzniveau von 5% zu zeigen, lag bei 85%. Die Power, um die Überlegenheit von Etanercept über Placebo für die PASI-Reduktion von $\geq 75\%$ zu zeigen, lag bei 45%. Für die Power-Kalkulationen für sPGA Scores von 0 oder 1 und die PASI-Reduktion von $\geq 75\%$, wurden Ansprechraten von 80% für Ixekizumab, 40% für Etanercept und 10% für Placebo angenommen.</i></p>
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	<p>Die erste Interimsanalyse wurde am 31. Mai 2018 unter der Aufsicht eines Data Monitoring Committee (DMC) durchgeführt, nachdem etwa 15 Patienten in der 25 bis 50 kg-Gewichtsgruppe die Studienperiode 2 (Woche 12) abgeschlossen hatten.</p> <p>Der zweite Datenbankschluss (22. März 2019), die Entblindung und die Datenanalyse wurden zu dem Zeitpunkt durchgeführt, zu dem der letzte Patient die Studienperiode 2 (Woche 12) oder den Early Termination Visit abgeschlossen hatte. Diese Interimsanalyse beinhaltete die finale Analyse für die doppelblinde Behandlungsperiode (Periode 2).</p> <p>Ein dritter Datenbankschluss (28. Juni 2019) und die darauf basierende Interimsanalyse wurden durchgeführt, nachdem mindestens 100 Patienten für mindestens ein Jahr mit Ixekizumab behandelt wurden. Daten und Analysen aus diesem Datenbankschluss bildeten die Grundlage für den Studienbericht (Clinical Study Report, CSR). Diese Interims-Datenbank enthält alle Daten, die bis zum Daten-Stichtag erhoben wurden, einschließlich der Follow-Up-Informationen von Patienten, die mit der Nachbehandlung begonnen hatten.</p> <p>Der vierte Datenbankschluss (25. November 2019) und die darauf basierenden Interimsanalysen wurden durchgeführt, nachdem alle</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Patienten die Woche 48 Studienvisite abgeschlossen oder vorher die Studienmedikation abgebrochen hatten. Daten und Analysen aus diesem Datenbankschluss bildeten die Grundlage für den 48-Wochen Studienbericht (Week 48 CSR).</p> <p>Alle Interimsanalysen waren geplant.</p> <p><u>Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch beinhalteten:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Teilnahme an einer anderen klinischen Studie, die eine Prüfmedikation untersuchte, oder Teilnahme an jeglicher medizinischen Forschung, die als wissenschaftlich oder medizinisch nicht kompatibel mit dieser Studie bewertet wurde • medizinische, sicherheitstechnische, behördliche oder andere Gründe in Einklang mit den geltenden Gesetzen, Vorschriften sowie Regelungen der Good Clinical Practice (GCP) • Entscheidung des Prüfarztes <ul style="list-style-type: none"> ○ Auch falls der Patient aus jeglichem Grund eine Behandlung mit einem anderen Wirkstoff benötigte, dessen Wirksamkeit für die Studienindikation belegt war • Wunsch des Patienten oder der Eltern/Erziehungsberechtigten
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Zuteilung folgte einer Computer-generierten Randomisierungssequenz.
8b	Einzelheiten (z.B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Patienten wurden durch ein IWRS (Interactive Web Response System) randomisiert. Die Stratifizierung erfolgte nach Region (USA/Kanada, europäische Länder und Rest der Welt).
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z.B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	<p>Patienten, die alle Einschlusskriterien bei Visite 1 und Visite 2 erfüllten, wurden in Woche 0 (Visite 2) im Verhältnis 2:1 zur doppelblinden Behandlung mit Ixekizumab oder Placebo randomisiert. Die Zuteilung der Patienten auf die Behandlungsarme erfolgte durch das IWRS.</p> <p>Das IWRS wurde verwendet, um jedem Patienten Kartons mit der verblindeten Prüfmedikation zuzuweisen. Das Personal am Prüfzentrum musste die zugewiesenen Kartons durch Angabe einer Bestätigungsnummer in IWRS bestätigen.</p> <p>Die Zuteilung blieb bis zur Entblindung (12-Wochen-Datenbankschluss) verblindet.</p> <p><i>Folgende Ergänzungen galten gemäß „RHCD Protocol Addendum (2)“:</i></p> <p><i>Patienten in Ländern, in denen Etanercept für die Behandlung der schweren pädiatrischen Psoriasis zugelassen ist und die alle Einschlusskriterien zu Visite 1 und 2 erfüllten, wurden in Woche 0 (Visite 2) in einem Verhältnis von 2:2:1 zu Ixekizumab, Etanercept oder Placebo randomisiert, bis ungefähr 75 Patienten mit schwerer Psoriasis aus Ländern mit Etanercept-Zulassung auf Ixekizumab (30 Patienten), Etanercept (30 Patienten) und Placebo (15 Patienten)</i></p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<i>verteilt waren.</i>
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Die Zuteilung der Patienten auf die Behandlungsarme erfolgte durch das IWRS (siehe 9 oben).
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?	Die Induktionsphase der Behandlung (Periode 2) war doppelt verblindet. Sowohl die Patienten und als auch das Studienpersonal waren während dieser Behandlungsphase verblindet. Die Patienten erhielten Placebo entsprechend des Injektionsintervalls von Ixekizumab. Um die statistische Validität aufrechtzuerhalten, führten verblindete Assessoren die Wirksamkeitsbewertungen in Ländern durch, in denen Etanercept verabreicht wurde. Um die Verblindung der Studie zu erhalten, konnte eine geringe Anzahl von Lilly-Mitarbeitern die Randomisierungstabelle und die Zuordnung zum Behandlungsarm einsehen. Die Entblindung im Notfall für UEs erfolgte über das IWRS, nur wenn das Wohlbefinden des Patienten eine Kenntnis der Zuordnung zum Behandlungsarm erforderte. Alle Aktionen, die zu einer Entblindung führten, wurden vom IWRS aufgezeichnet und gemeldet.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Das Studienmedikament wurde vom Sponsor in Übereinstimmung mit den aktuellen Richtlinien der Good Manufacturing Practice (GMP) geliefert. Ixekizumab und Placebo wurden als injizierbare Lösung in vorgefüllten Einwegspritzen á 1 mL mit studienspezifischen Etiketten als Einzeldosen geliefert. Jede Spritze mit Ixekizumab wurde für die Abgabe von 80 mg Ixekizumab entwickelt. Das Placebo war optisch nicht von Ixekizumab zu unterscheiden. <i>Folgende Ergänzungen galten gemäß „RHCD Protocol Addendum (2)“:</i> <i>Etanercept wurde während der doppelblinden Behandlungsphase (Periode 2) unverblindet verabreicht. Zur Erhaltung der statistischen Validität, führten verblindete Assessoren die Wirksamkeitsprüfungen in den Ländern durch, in denen Etanercept verabreicht wurde.</i>
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<u>Primäre Analyseverfahren:</u> Die primäre Analyseverfahren der kategorialen Daten für den Vergleich von Behandlungsgruppen war der Fisher's Exact Test. Dies beinhaltete auch die Differenz der Proportionen und das 95%- Konfidenzintervall (KI) der Differenz. <u>Sekundäre Analyseverfahren:</u> Sekundäre Analysen der co-primären Wirksamkeitseindpunkte, PASI 75 und sPGA (0, 1), und anderer kategorialer Wirksamkeits- und

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Ergebnisparameter wurden unter Verwendung einer logistischen Regressionsanalyse mit den Faktoren Behandlungsgruppe, Region, Baseline sPGA-Score (Psoriasis-Schweregrad) und Baseline-Gewichtskategorie (< 25 kg, ≥ 25 bis ≤ 50 kg, oder > 50 kg) durchgeführt. Die Odds Ratio und das entsprechende 95% KI wurden berichtet.</p> <p>Analysen der kontinuierlichen Endpunkte wurden mittels Kovarianzanalyse (ANCOVA) und einem gemischten Modell für wiederholte Messungen (Mixed Model of Repeated Measures, MMRM) durchgeführt. Das ANCOVA-Modell enthielt die Faktoren für Behandlung, Region, Baseline-Gewichtskategorie, Baseline-sPGA-Score und Baseline-Wert.</p> <p>Das MMRM-Modell enthielt die Faktoren für Behandlung, Region, sPGA Score zu Baseline, Gewichtsklasse zu Baseline, Baselinewert, Visite, Interaktion Behandlung und Visite, Interaktion Baselinewert und Visite. In beiden Analysemethoden basierten die statistischen Vergleiche auf Least Square Means (LSM) und den dazugehörigen 95% KI (Quadratsummen vom Typ III für die Methode der kleinsten Quadrate).</p> <p>Für die Analyse kategorialer Sicherheitsparameter wurde Fisher's exakter Test verwendet.</p> <p><i>Folgende Spezifika galten gemäß „RHCD Protocol Addendum (2)“:</i> <i>Die primäre Analysemethode der kategorialen Daten für den Vergleich von Behandlungsgruppen war der Fisher's Exact Test. Dies beinhaltete auch die Differenz der Proportionen und das 95% KI der Differenz.</i> <i>Fisher's exakter Test wurde auch für die Analyse der Sicherheitsparameter verwendet.</i></p>
12b	Weitere Analysen, wie z.B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p>Wirksamkeits-Subgruppenanalysen wurden für die co-primären Endpunkte „Anteil der Patienten, die eine PASI-Reduktion von ≥ 75% in Woche 12 erreichen“ und „Anteil der Patienten, die sPGA Scores von 0 oder 1 in Woche 12 erreichen“ auf Basis der Intention-To-Treat- (ITT-) Population für die Periode 2 durchgeführt.</p> <p>Durchgeführt wurden diese Analysen mittels eines logistischen Regressionsmodells mit den Faktoren für Behandlung, Subgruppe und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe. Die Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe wurde bei einem Signifikanzniveau von 10% getestet. Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen wurden innerhalb der Subgruppen, unabhängig davon, ob sie signifikant waren, mit dem Fisher's Exact Test evaluiert. Fehlende Daten wurden mittels Non-Responder-Imputation (NRI) imputiert. Wenn eine der Subgruppen < 10% der gesamten ITT Population ausmachte, wurden lediglich deskriptive Zusammenfassungen der Wirksamkeitsdaten bereitgestellt.</p> <p>Für die Sicherheitsparameter wurden Subgruppenanalysen für typische unter der Behandlung auftretende unerwünschte Ereignisse (Treatment Emergent Adverse Events, TEAE) und die unerwünschten Ereignisse von spezifischem Interesse (Adverse Event of Special Interest, AESI) „Infektionen“ und „Reaktionen an der Injektionsstelle“ auf Basis der Sicherheitspopulation durchgeführt. Für die Analysen wurde ein logistisches Regressionsmodell mit den Faktoren für Behandlung, Subgruppe und der Interaktion zwischen Subgruppe und Behandlung</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		verwendet. Die Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe wurde bei einem Signifikanzniveau von 10% getestet. Wenn eine der Subgruppen < 10% der gesamten Population ausmachte, wurden lediglich deskriptive Zusammenfassungen der Sicherheitsdaten bereitgestellt.
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	<ol style="list-style-type: none"> 1. Randomisiert: 171 Patienten Ixekizumab Q4W: 115 Patienten Placebo: 56 Patienten 2. Tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten: 171 Patienten Ixekizumab Q4W: 115 Patienten Placebo: 56 Patienten 3. In der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt: 171 Patienten Ixekizumab Q4W: 115 Patienten Placebo: 56 Patienten <p><i>Studienteilnehmer gemäß Protocol Addendum (2): ETN-ITT Population</i></p> <ol style="list-style-type: none"> a) <i>Randomisiert: 87 Patienten Ixekizumab Q4W: 38 Patienten Etanercept: 30 Patienten Placebo: 19 Patienten</i> b) <i>Tatsächlich die geplante Intervention/Behandlung erhalten: 87 Patienten Ixekizumab Q4W: 38 Patienten Etanercept: 30 Patienten Placebo: 19 Patienten</i> c) <i>In der Analyse der Endpunkte berücksichtigt: 87 Patienten Ixekizumab Q4W: 38 Patienten Etanercept: 30 Patienten Placebo: 19 Patienten</i> <p><i>Die Patienten der Ixekizumab- und Placebo-Arme sind auch Bestandteil der Hauptstudie.</i></p>
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<p>Therapieabbruch in Periode 2:</p> <p>Ixekizumab-Arm:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Entscheidung durch Prüfarzt: 1 Patient • Patientenentscheidung: 1 Patient <p>Placebo-Arm:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Unerwünschtes Ereignis: 1 Patient (beendete die Studie) • Protokollverletzung: 1 Patient • Patientenentscheidung: 1 Patient <p>Therapieabbruch nach Periode 2:</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Ixekizumab-Arm:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Direkter Eintritt ins post-treatment Follow-up: 1 Patient • Beendigung nach Periode 2 (ohne Angabe von Gründen): 1 Patient <p>Therapieabbruch nach Periode 3:</p> <p>Ixekizumab-Arm:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Direkter Eintritt ins post-treatment Follow-up: 5 Patienten • Beendigung nach Periode 3 (ohne Angabe von Gründen): 4 Patienten <p>Placebo-Arm:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Direkter Eintritt ins post-treatment Follow-up: 1 Patient • Beendigung nach Periode 3 (ohne Angabe von Gründen): 4 Patienten <p><i>Therapieabbrüche gemäß Protocol Addendum (2):</i></p> <p><i>Therapieabbruch in Periode 2</i></p> <p><i>Ixekizumab-Arm:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Entscheidung durch Prüfarzt: 1 Patient</i> <p><i>Placebo-Arm:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Unerwünschtes Ereignis: 1 Patient (beendete die Studie)</i> • <i>Patientenentscheidung: 1 Patient</i> <p><i>Etanercept-Arm: (Etanercept Q1W)</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Protokollverletzung: 1 Patient</i> <p><i>Die Patienten der Ixekizumab- und Placebo-Arme sind auch Bestandteil der Hauptstudie.</i></p>
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	<ul style="list-style-type: none"> • Einschluss des ersten Patienten: 17. April 2017 • Datenbankschluss für die Woche 12 Analysen (12-Wochen-Datenbankschluss): 22. März 2019 • Datenbankschluss für den Studienbericht: 28. Juni 2019 • Datenbankschluss für den Woche 48 Studienbericht (48-Wochen-Datenbankschluss): 25. November 2019.
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Das Studienende ist für den 11. Juni 2021 geplant
<p>a: nach CONSORT 2010.</p> <p>Abkürzungen: ADA: Anti-Drug-Antikörper; AESI: Adverse Event of Special Interest; ALT: Alanin-Aminotransferase; ANCOVA: Kovarianzanalyse (Analysis of Covariance); AST: Aspartat-Aminotransferase; bDMARDS: biologic Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs; BMI: Body-Mass-Index; BSA: Körperoberfläche (Body Surface Area); CDLQI: Children Dermatology Life Quality Index; CSR: Clinical Study Report; DLQI: Dermatology Life Quality Index; DMC: Data Monitoring Committee; DNA: Desoxyribonukleinsäure; ETV: Early Termination Visit; EU: Europäische Union; GCP: Good Clinical Practice; GMP: Good Manufacturing Practice; HBcAb: Anti-Hepatitis-B-Core-Antikörper; HBsAG: Hepatitis-B-oberflächenartige Antikörper; HBV: Hepatitis-B-Virus; HCV: Hepatitis-C-Virus; ITT: Intention-To-Treat; IWRS: Interactive Web Response System; IXE: Ixekizumab; kg: Kilogramm; KI: Konfidenzintervall; LSM: Least-Squares-Mean; mg: Milligramm; mg/kg: Milligramm/Kilogramm;</p>		

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		MMRM: Mixed Model of Repeated Measures; mL: Milliliter; NAPSI: Nail Psoriasis Severity Index; NK-Zellen: natürliche Killerzellen; NRI: Non-Responder-Imputation; NRS: Numeric Rating Scale; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; PPASI: Palmoplantar Psoriasis Severity Index; PPD: Purified Protein Derivative; PSSI: Psoriasis Scalp Severity Index; Q1W: einmal wöchentlich; Q4W: einmal alle 4 Wochen; sPGA: Static Physician Global Assessment; TB: Tuberkulose; TEAE: Treatment Emergent Adverse Event; UE: unerwünschtes Ereignis; UV-A: Ultraviolett A Licht; UV-B: Ultraviolett B Licht; z.B.: zum Beispiel.

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

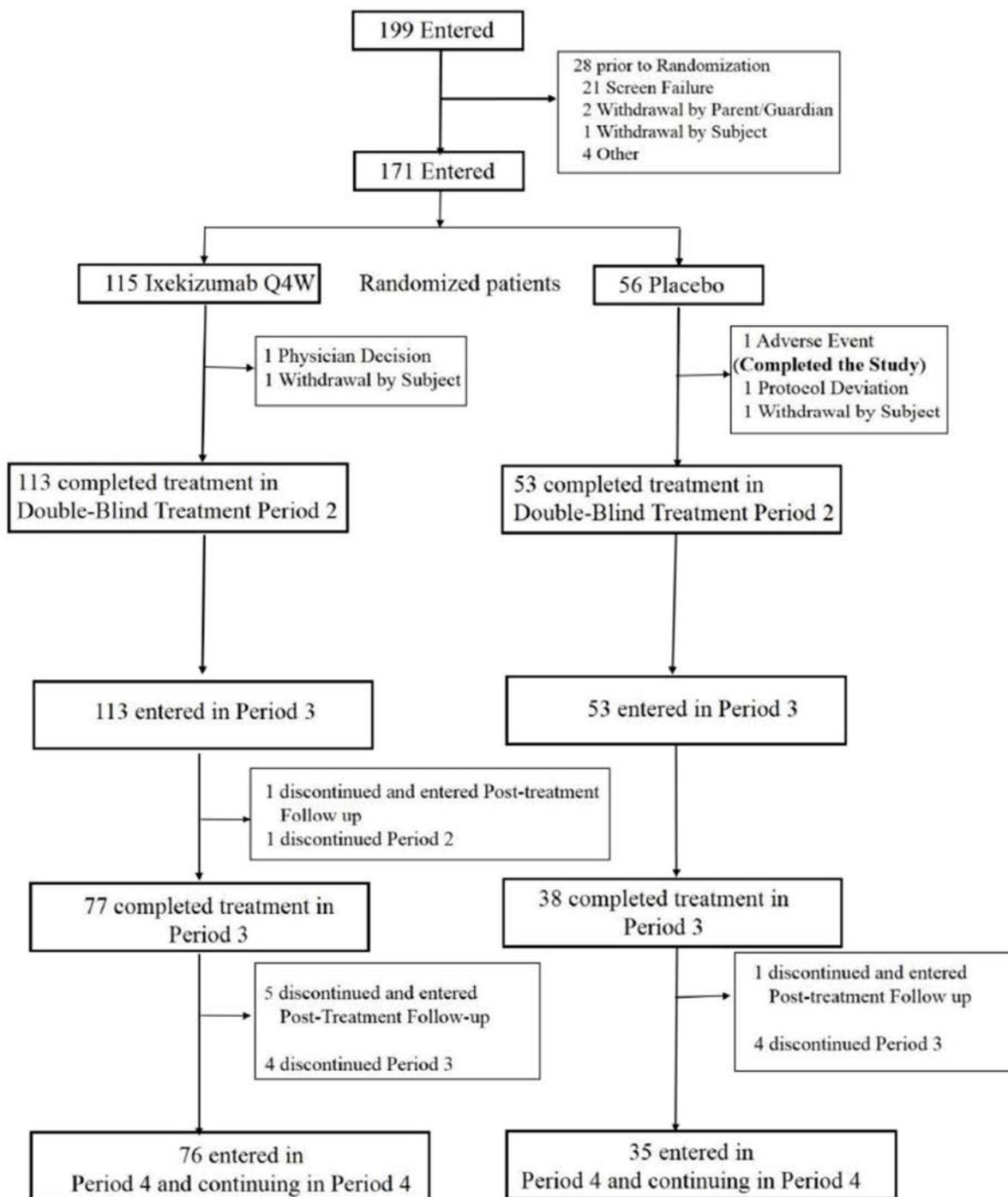


Abbildung 4-22: Flow-Chart der Studie IXORA-PEDS
12-Wochen-Datenbankschluss: 22. März 2019

11F-MC-RHCD (IXORA-PEDS), Etanercept Approved Countries (per Protocol Addendum 2): Patient Disposition (Interim 4 DBL; Nov 2019)

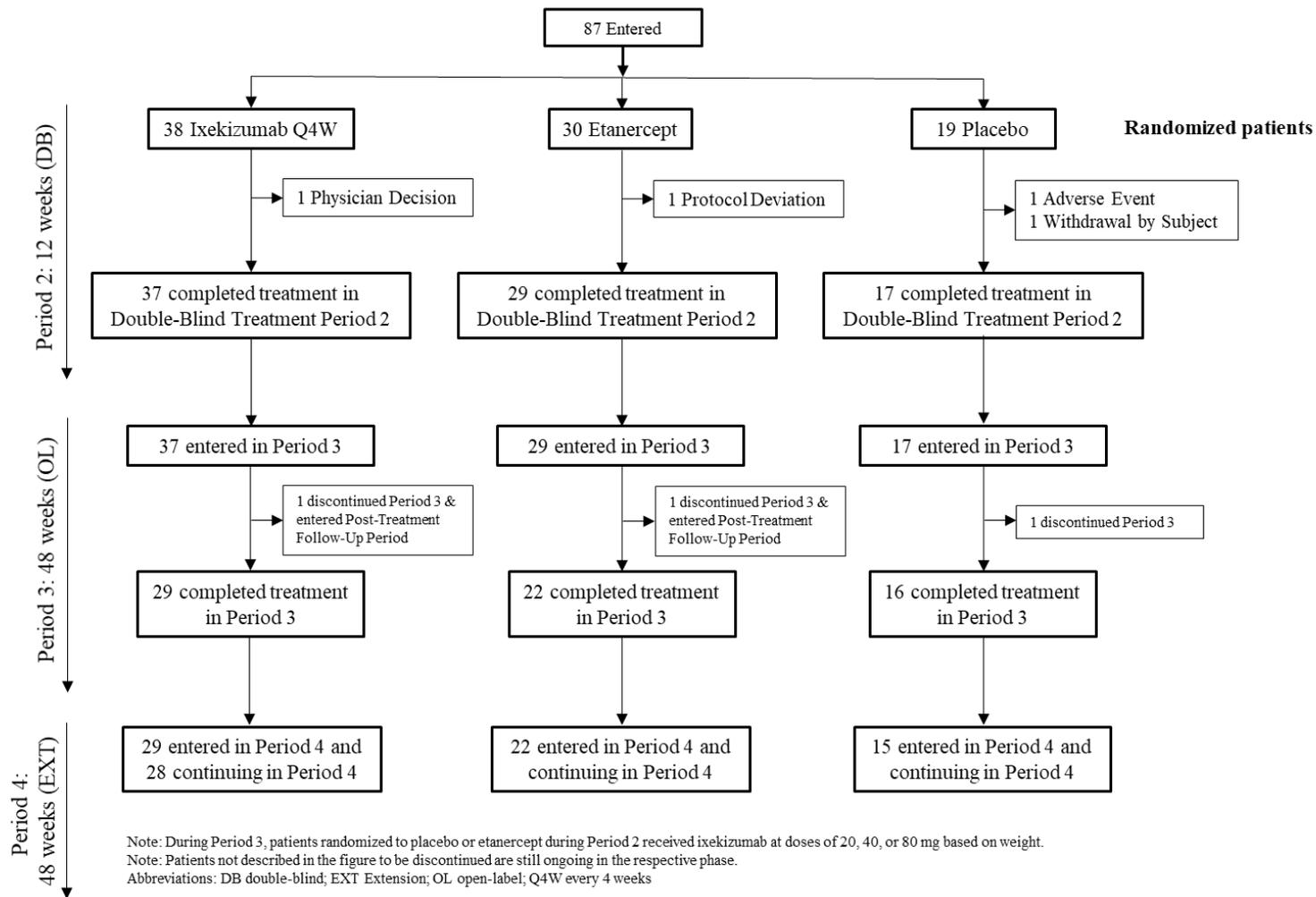


Abbildung 4-23: Flow-Chart des ETN-Addendums der Studie IXORA-PEDS
 48-Wochen-Datenbankschluss: 25. November 2019

Tabelle 4-95: (Anhang): Studiendesign und -methodik für die IXORA-S Studie

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p>Fragestellung</p> <p>Vergleich der Wirksamkeit und Sicherheit von Ixekizumab gegenüber Ustekinumab bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die auf mindestens eine systemische Therapie einschließlich Ciclosporin, Methotrexat oder Phototherapie nur unzureichend angesprochen haben, oder bei denen eine Kontraindikation oder Unverträglichkeit gegenüber solchen Therapien vorliegt.</p> <p>Ziele/Hypothesen</p> <p><u>Primäre Studienziele</u></p> <p>(1) Test einer Nicht-Unterlegenheit (Nicht-Unterlegenheitsgrenze: -12,6%) von 80 mg Ixekizumab alle 2 Wochen gegenüber Ustekinumab hinsichtlich des Anteils der Patienten mit PASI 90 in Woche 12.</p> <p>(2) Test einer Überlegenheit von 80 mg Ixekizumab alle 2 Wochen gegenüber Ustekinumab hinsichtlich des Anteils der Patienten mit PASI 90 in Woche 12.</p> <p><u>Sekundäre Studienziele, die in der primären Teststrategie berücksichtigt wurden</u> (adjustiert für Multiples Testen mittels Bonferroni-Hommel Korrektur), zum Vergleich von Ixekizumab vs. Ustekinumab:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Anteil der Patienten mit PASI 75 in Woche 12 2) Anteil der Patienten mit PASI 100 in Woche 12 3) Anteil der Patienten mit sPGA (0) [remission] in Woche 12 4) Anteil der Patienten mit einer Verbesserung auf sPGA (0 oder 1) und um mindestens 2 Punkte bei Patienten mit einem Baseline sPGA ≥ 1 in Woche 12 5) Anteil der Patienten mit DLQI (0 oder 1) in Woche 12 6) Anteil der Patienten mit einem Itch NRS Ansprechen von mindestens 4 Punkten bei Patienten mit einem Itch NRS Score ≥ 4 bei Baseline zu Woche 12 7) Veränderung des Itch NRS Scores von Baseline bis Woche 12 8) Veränderung der Skin Pain VAS von Baseline bis Woche 12 <p>Nullhypothese:</p> <p>Der Grenzwert für den Nichtunterlegenheitsunterschied der Anteile der Patienten mit PASI 90 in Woche 12 wird bei einer angenommenen Retentionsrate von 0,70 für den Behandlungseffekt von Ustekinumab und einer angenommenen Placebo-Ansprechrates von 1% auf 12,6% angelegt.</p>
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z.B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Multizentrische, randomisierte, verblindete, 2-armige, parallele Phase 3b Studie zum Vergleich der Wirksamkeit und Sicherheit von Ixekizumab gegen Ustekinumab bei erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die auf mindestens eine systemische Therapie einschließlich Ciclosporin, Methotrexat oder PUVA nur unzureichend angesprochen haben, oder bei denen eine Kontraindikation

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>oder Unverträglichkeit gegenüber solchen Therapien vorlag.</p> <p>Die Zuteilung zu den Behandlungsarmen erfolgte stratifiziert nach Zentrum und Gewichtskategorie ($\leq 100,0$ kg vs. $> 100,0$ kg) im Verhältnis 1:1.</p>
3b	<p>Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z.B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung</p>	<p>Amendment (a) vom 09. Februar 2016</p> <p>Bei Ausschlusskriterium (12) wurde die Ausnahmenregelung an die Europäische Steroidklassifizierung angepasst.</p> <p>Ausschlusskriterium (30) zum Ausschluss von HBV-infizierten Patienten wurde zur Verdeutlichung ausdrücklich um Patienten mit einem positiven Test auf HBV-Oberflächen-Antigen (HBsAg) erweitert.</p> <p>Bei Auftreten von systemischen allergischen Reaktionen/Überempfindlichkeitsreaktionen wurde als vorbeugende Sicherheitsmaßnahme eine zusätzliche Blutentnahme von 10 mL eingeführt, um ggf. die Rolle von Antikörpern gegen den Wirkstoff evaluieren zu können.</p> <p>Die Analysepopulation für die Auswertung des sekundären Endpunktes „Anteil der Patienten mit static Physician Global Assessment (sPGA) Scores von 0 oder 1 bei mindestens 2 Punkten Verbesserung im Vergleich zu Baseline“ wurde um den Zusatz „nur bei Patienten mit sPGA von ≥ 3“ zu Baseline“ ergänzt, um die Analysepopulation korrekt dazustellen.</p> <p>Im Studienverlauf wurde das CSP der IXORA-S Studie durch 4 weitere länderspezifische Protokolladdenda ergänzt, die aber keine relevante Änderung der Zielkriterien oder der Methodik betrafen.</p> <p>Addendum 1 vom 13. Mai 2015 betraf Brasilien. In diesem Land wurde kein Studienpatient eingeschlossen.</p> <p>Addendum 2 vom 02. Juli 2015 betraf das Vereinigte Königreich. Die Auswahl akzeptierter Kontrazeptionsmethoden wurden spezifiziert.</p> <p>Addendum 3 vom 29. September 2015 mit Modifikationen vom 29. April 2016 und 06. Oktober 2016 betraf Spanien. Der Zugang zur Studienmedikation und weiteren Psoriasis-Therapien nach Abschluss der Doppelblindphase wurde erweitert.</p> <p>Addendum 4 vom 06. Oktober 2016 betraf Deutschland und weitere Länder der EU. Der Zugang zur Studienmedikation und weiteren Psoriasis-Therapien nach Abschluss der Doppelblindphase wurde erweitert.</p> <p>Addendum 5 vom 06. Oktober 2016 betraf Schweden, Kanada, Österreich und die Niederlande. Der Zugang zur Studienmedikation und weiteren Psoriasis-Therapien nach Abschluss der Doppelblindphase wurde erweitert.</p>
4	Probanden/Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden/Patienten	<p>Einschlusskriterien</p> <ol style="list-style-type: none"> (1) Chronische Plaque-Psoriasis seit mindestens 6 Monaten vor Baseline (Woche 0; Visite 2), nach Einschätzung des Prüfarztes. (2) Versagen oder Unverträglichkeit von oder Kontraindikation gegen mindestens eine systemische Therapie (einschließlich Ciclosporin, Methotrexat oder Phototherapie). (3) PASI Score ≥ 10 zum Screening (Visite 1) und zu Baseline (Woche 0, Visite 2). (4) Männliche oder weibliche Patienten ab 18 Jahren. (5) Männliche Patienten: Einverständniserklärung, während der Studie

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>eine zuverlässige Methode der Empfängnisverhütung zu praktizieren.</p> <p>(6) Gebärfähige weibliche Patienten: negativer Schwangerschaftstest und Einverständniserklärung, während der Studie und für mindestens 15 Wochen nach der letzten Dosis der Studienmedikation eine zuverlässige Methode der Empfängnisverhütung oder Abstinenz zu praktizieren. Als zuverlässig galten orale Kontrazeptiva, Hormonpflaster, Intrauterinpressare, Vaginalringe, Diaphragmen mit spermizidem Gel oder Kondome mit Gel.</p> <p>(7) Um als nicht gebärfähig eingestuft zu werden, mussten Frauen</p> <ul style="list-style-type: none"> - chirurgisch sterilisiert sein (Hysterektomie, bilaterale Oophorektomie oder Tubusligation) - oder ≥ 60 Jahre alt sein - oder im Alter von ≥ 40 bis < 60 Jahren seit mindestens 12 Monaten in der Menopause sein und diese durch einen FSH-Test mit ≥ 40 mIU/mL bestätigt sein. <p>(8) Vorliegen einer schriftlichen Einverständniserklärung, die von Lilly bzw. Beauftragtem der Firma und dem für das Zentrum zuständigen Institutional Review Board (IRB)/Ethical Review Board genehmigt worden war.</p> <p>Ausschlusskriterien</p> <p>(9) Vorwiegend pustulöse, erythrodermische und/oder guttate Formen der Psoriasis.</p> <p>(10) Arzneimittelinduzierte Psoriasis in der Anamnese.</p> <p>(11) Exzessive Sonnenexposition oder Solarium in den 4 Wochen vor der Baseline (Woche 0; Visite 2) und während der Studie, nach Einschätzung des Prüfarztes.</p> <p>(12) Systemische Psoriasis-Therapie mit Nicht-Biologika oder Phototherapie in den letzten 4 Wochen oder topische Psoriasis-Therapie in den letzten 2 Wochen vor Baseline (Woche 0; Visite 2). Ausnahmen: die Anwendung von schwach wirksamen bis mittelstark wirksamen topischen Steroide waren im Bereich von Gesicht, Achselhöhle, Leisten- und/oder Genitalbereich erlaubt.</p> <p>(13) Gleichzeitige oder kürzlich erfolgte Gabe eines Biologikums innerhalb der folgenden Washout-Phasen: Etanercept < 28 Tage; Infliximab, Adalimumab oder Alefacept < 60 Tage; Golimumab < 90 Tage; Rituximab < 12 Monate oder jedes andere Biologikum innerhalb von < 5 Eliminationshalbwertszeiten vor Baseline (Woche 0; Visite 2).</p> <p>(14) Frühere Gabe von Ustekinumab oder jeglicher Zustand oder Kontraindikation gegen Ustekinumab laut lokaler Fachinformation, die den Patienten an der Studienteilnahme hinderte.</p> <p>(15) Vorherige Teilnahme oder vorzeitiger Abbruch dieser Studie oder Teilnahme an einer anderen Studie mit Ixekizumab, jeder anderen Studie zu anderen IL-17- oder IL-12/23-Antagonisten oder Behandlung mit anderen IL-17- oder IL-12/23-Antagonisten.</p> <p>(16) Erhielten eine Lebendimpfung innerhalb der letzten 12 Wochen vor Baseline (Woche 0; Visite 2), planten dies während der Studienphase oder bis zu 15 Wochen nach Studienende oder hatten an einer Impfstoffstudie innerhalb der letzten 12 Wochen vor Baseline teilgenommen. Die Prüfarzte sollten den Impfstatus ihrer Patienten überprüfen und die lokalen Guidelines zur Impfung von</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Erwachsenen mit Totimpfstoffen befolgen, um Infektionserkrankungen vor Therapiebeginn zu vermeiden (Anmerkung: Totimpfstoffe oder Subunit-Impfstoffe sollten erwartungsgemäß sicher sein; allerdings ist ihre Wirksamkeit bei gleichzeitiger Ixekizumab-Gabe nicht bekannt).</p> <p>(17) Impfung mit Bacillus Calmette-Guérin (BCG) innerhalb der letzten 12 Monaten vor Baseline erhalten oder während der Studienphase bis zu 12 Monaten nach Studienende geplant.</p> <p>(18) Bekannte Allergie oder Überempfindlichkeitsreaktion auf jede andere biologische Therapie, die nach Meinung des Prüfarztes bei einer Teilnahme an der Studie ein nicht akzeptables Risiko für den Patienten dargestellt hätten.</p> <p>(19) Bekannte Allergie oder Überempfindlichkeitsreaktion auf Latex.</p> <p>(20) Gleichzeitige Teilnahme oder frühzeitiges Verlassen an einer anderen klinischen Prüfung nicht zugelassener Arzneimittel/Medizinprodukte oder nicht zugelassene Anwendung eines Arzneimittels oder Medizinproduktes innerhalb der letzten 4 Wochen bzw. von mindestens 5 Halbwertszeiten nach der letzten Gabe der Medikation, je nachdem, welcher Zeitraum länger war, oder Teilnahme an jeder anderen Art der medizinischen Forschung, die als wissenschaftlich oder medizinisch nicht kompatibel mit dieser Studie eingestuft wurde.</p> <p>(21) Jeglicher größere chirurgische Eingriff innerhalb der letzten 8 Wochen vor Baseline (Woche 0; Visite 2) oder Notwendigkeit eines Eingriffs während der Studie, der nach Meinung des Prüfarztes in Absprache mit Lilly ein nicht akzeptables Risiko für den Patienten dargestellt hätte.</p> <p>(22) Aktive oder frühere lymphoproliferative Erkrankung oder Anzeichen oder Symptome einer lymphoproliferativen Erkrankung in den letzten 5 Jahren vor Baseline (Woche 0; Visite 2) oder aktive oder frühere maligne Erkrankung in den letzten 5 Jahren vor Baseline (Woche 0; Visite 2). (Anmerkung: Patienten mit einer malignen Tumorerkrankung in der Vorgeschichte ohne Anzeichen eines Rezidivs oder Krankheitsaktivität in den letzten 5 Jahren vor Baseline konnten an der Studie teilnehmen).</p> <p>(23) Signifikante nicht kontrollierte cerebro-, kardiovaskuläre Erkrankungen (z.B. Myokardinfarkt, instabile Angina pectoris, instabile arterielle Hypertonie, mittelschwere bis schwere Herzinsuffizienz der New York Heart Association-Klasse III/IV, oder Schlaganfall), Erkrankungen der Atemwege, der Leber, der Niere, gastrointestinale, endokrine, hämatologische, neurologische oder neuropsychiatrische Störungen oder Laborwerte außerhalb der Normbereiche zum Screening (Visite 1), die nach Meinung des Prüfarztes bei einer Teilnahme an der Studie ein nicht akzeptables Risiko für den Patienten dargestellt hätten oder die Auswertung der Daten beeinflusst hätten.</p> <p>(24) Klinisch signifikante Auffälligkeiten im EKG, die nach Meinung des Prüfarztes bei einer Teilnahme an der Studie ein nicht akzeptables Risiko für den Patienten dargestellt hätten.</p> <p>(25) Nicht kontrollierte arterielle Hypertonie [systolischer Blutdruck > 160 mm Hg oder diastolischer Blutdruck > 100 mm Hg zum Screening (Visite 1) oder zu Baseline (Visite 2)].</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>(26) Störungen des Wasser- und Elektrolythaushaltes, Herzinfarkt, neu aufgetretene ischämische Herzerkrankung (z.B. instabile Angina pectoris), nicht kompensierte Herzinsuffizienz oder andere, nach Einschätzung des Prüfarztes, ernsthafte Herzkrankheit innerhalb der letzten 12 Wochen vor Baseline (Woche 0; Visite 2).</p> <p>(27) Signifikante nicht kontrollierte neuropsychiatrische Störung, Suizidversuch in der Vergangenheit, Score 3 in Item 12 (Gedanken an den eigenen Tod oder an Selbstmord) des QIDS-SR16 beim Screening (Visite 1) oder zu Baseline (Woche 0, Visite 2), oder vom Prüfarzt als suizidgefährdet eingestuft.</p> <p>(28) Befund für oder Verdacht auf aktive oder latente Tuberkulose (vgl. Studienprotokoll Kapitel 10.3.2.2 zu Details hinsichtlich der Bestimmung der vollständigen Tuberkulose-assoziierten Ausschlusskriterien).</p> <p>(29) Seropositiv für HI-Viren (Antikörper).</p> <p>(30) Infektion mit oder positiver Test auf Hepatitis B Virus (positiv auf Hepatitis-B-Oberflächenantigen (HBsAg+) oder positiv auf Anti-Hepatitis B Core-Antikörper (HBcAb+) und HBV DNA getestet) (Anmerkung: Patienten konnten trotz HBcAb+ und HBV DNA negativ in die Studie eingeschlossen werden. Patienten die diese Kriterien beim Screening (Visite 1) erfüllten, wurden vom Zentrallabor identifiziert und während der Studie überwacht, wie im Studienprotokoll Kapitel 10.3.3.2 beschrieben).</p> <p>(31) Infektion mit oder positiver Test auf Hepatitis C Virus (HCV; d.h. positiv auf HCV-Antikörper und über einen konfirmatorischen Test auf HCV, z.B. HCV-Polymerasekettenreaktion).</p> <p>(32) Körpertemperatur $\geq 38^{\circ}\text{C}$ ($100,5^{\circ}\text{F}$) zu Baseline (Woche 0; Visite 2); diese Patienten konnten einmalig ≥ 4 Wochen nach Abklingen der erhöhten Körpertemperatur nachgescreent werden. Die Körpertemperatur konnte im Ohr oder Mund gemessen werden.</p> <p>(33) Schwere Infektion (z.B. Lungenentzündung, Zellulitis, Sepsis), stationärer Krankenhausaufenthalt oder Gabe von intravenösen Antibiotika gegen eine Infektion innerhalb der letzten 12 Wochen vor Baseline (Woche 0; Visite 2), schwere Knochen- oder Gelenksinfektion innerhalb der letzten 24 Wochen vor Baseline (Woche 0; Visite 2), Infektion eines künstlichen Gelenks in der Anamnese oder Immunsupprimierung in einem Ausmaß, dass eine Studienteilnahme ein nicht akzeptables Risiko für den Patienten dargestellt hätte.</p> <p>(34) Akute oder frühere für immunsupprimierte Patienten typische oder bei solchen Patienten häufige Infektion (z.B. Pneumocystis jiroveci-Pneumonie, Histoplasmose oder Coccidioidomycose) oder bekannte Immunschwäche.</p> <p>(35) Akute oder frühere Herpes zoster-Infektion oder andere klinisch sichtbare Varicella-zoster-Virusinfektion innerhalb der letzten 12 Wochen vor Baseline (Woche 0; Visite 2).</p> <p>(36) Jede andere bestehende oder frühere Infektion innerhalb der letzten 4 Wochen vor Baseline (Woche 0; Visite 2), die nach Meinung des Prüfarztes bei einer Studienteilnahme ein unakzeptables Risiko für den Patienten dargestellt hätte; diese Patienten konnten mindestens 4 Wochen nach Abklingen der Symptomatik noch ein weiteres Mal nachgescreent werden.</p> <p>Laborwerte beim Screening (Visite 1):</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>(37) Neutrophile Granulozyten < 1.500 Zellen/μl.</p> <p>(38) Lymphozyten < 800 Zellen/μl.</p> <p>(39) Thrombozyten < 100.000 Zellen/μl.</p> <p>(40) Aspartat-Aminotransferase (ASAT) oder Alanin-Aminotransferase (ALAT) > 2,5-facher oberer Normwert (Anmerkung: Die Bestimmung konnte einmalig innerhalb einer Woche wiederholt werden, falls die Werte zu hoch lagen; der zweite Messwert konnte herangezogen werden, falls das Kriterium erfüllt war).</p> <p>(41) Alkalische Phosphatase (AP) > 3-facher oberer Normwert oder AP > 2,5-facher oberer Normwert und Gesamtbilirubin > 2-facher oberer Normwert.</p> <p>(42) Leukozyten < 3.000 Zellen/μl.</p> <p>(43) Hämoglobin < 8,5 g/dl (85,0 g/l) bei Männern und < 8,0 g/dl (80 g/l) bei Frauen.</p> <p>(44) Laborwerte außerhalb des Normalbereichs der Population, die vom Prüfarzt als klinisch signifikant angesehen wurden. (Anmerkung: Labortests sollten nur bei Verdacht auf technische Probleme bzw. bei Vorliegen von klinischen Gründen, welche die Fehlerhaftigkeit der Ergebnisse vermuten ließen, wiederholt werden).</p> <p>(45) Laktierende oder stillende Frauen.</p> <p>(46) Jeder andere mögliche Grund, der nach Meinung des Prüfarztes die Einhaltung des Studienprotokolls bis zum Ende beeinträchtigen würde.</p> <p>(47) Mitarbeiter des Prüfzentrums, die direkt in die Studie involviert waren und/oder deren nahe Familienangehörige (Ehegatten, Eltern, Kinder oder Geschwister, sowohl biologisch als auch adoptiert).</p> <p>(48) Angestellte von Lilly oder Dritte, die an der Studie beteiligt waren.</p>
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	<p>Diese multizentrische Studie wurde in 48 Zentren in 13 Ländern durchgeführt. Verantwortlich für die Studienorganisation war der Sponsor, Eli Lilly and Company (Lilly).</p> <p>Folgende Länder nahmen an der Studie teil: Belgien, Deutschland, Frankreich, Italien, Kanada, Niederlande, Österreich, Polen, Schweden, Schweiz, Spanien, Ungarn, Vereinigtes Königreich.</p>
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p>Induktionsphase</p> <p><u>IXE-Arm</u> Subkutane Injektion von jeweils 80 mg: Initial: 2 x 80 mg (Woche 0) Woche 2-12: 1 x 80 mg alle 2 Wochen (Wochen 2, 4, 6, 8, 10 und 12) plus Ustekinumab-Placebo in Woche 0 und 4.</p> <p><u>UST-Arm</u> Subkutane Injektion 45 mg für Patienten \leq 100,0 kg bzw. 90 mg für Patienten >100,0 kg in Woche 0 und Woche 4 plus Ixekizumab-Placebo in Woche 0 (2 Injektionen), sowie je 1 Injektion in den Wochen 2, 4, 6, 8, 10 und 12.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Erhaltungsphase</p> <p><u>IXE-Arm</u></p> <p>Subkutane Injektion von jeweils 80 mg alle 4 Wochen (Wochen 16, 20, 24, 28, 32, 36, 40, 44 und 48) plus Ustekinumab-Placebo in Woche 16, 28 und 40.</p> <p><u>UST-Arm</u></p> <p>Subkutane Injektion von jeweils 45 mg für Patienten ≤ 100,0 kg bzw. 90 mg für Patienten > 100,0 kg in Woche 16, Woche 28 und Woche 40 plus Ixekizumab-Placebo in Woche 16, 20, 24, 28, 32, 36, 40, 44 und 48.</p>
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	<p>Primärer Endpunkt:</p> <p>Anteil der Patienten mit PASI 90 in Woche 12</p> <p>Sekundäre Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Veränderung des PASI Total Scores von Baseline • Anteil der Patienten mit PASI 75, PASI 90 und PASI 100 • Anteil der Patienten mit static Physician Global Assessment (sPGA) Scores von 0 oder 1 bei mindestens 2 Punkten Verbesserung im Vergleich zu Baseline. • Anteil der Patienten mit sPGA 0 (Remission). • Veränderung des sPGA Score im Vergleich zu Baseline. • Anteil der Patienten mit PASI Scores ≤ 5, ≤ 3 und ≤ 1. • Veränderung der durch Psoriasis betroffenen Körperoberfläche (BSA) im Vergleich zu Baseline. • Veränderungen des Palmoplantar Psoriasis Area Severity Index (PPASI) GesamtScores. • Veränderung des Psoriasis Scalp Severity Index (PSSI) GesamtScores. • Veränderung des Nail Psoriasis Severity Index (NAPSI) GesamtScores. • Anteil der Patienten mit Erreichen der Responder-Schwelle der Juckreiz NRS (Rückgang um 4 Punkte der Juckreiz NRS bei Patienten mit Score ≥ 4 Punkte zu Baseline). • Veränderungen der Juckreiz NRS im Vergleich zu Baseline. • Anteil der Patienten mit Erreichen einer Juckreiz NRS von 0. • Veränderung der Hautschmerzen VAS im Vergleich zu Baseline. • Veränderung im Dermatology Life Quality Index (DLQI) im Vergleich zu Baseline. • Anteil der Patienten mit DLQI von 0 oder 1 sowie DLQI von 0. • Veränderung der Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) oder deren Subskalen im Vergleich zu Baseline. • Veränderung im SF-36 Score im Vergleich zu Baseline bei den SummenScores körperliche Gesundheit (PCS), seelische Gesundheit (MCS) und allen 8 Domänen.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Veränderung im Vergleich zu Baseline hinsichtlich des Patient's Global Assessment of Disease Severity. • Veränderung des European Quality of Life – 5 Dimensions (EQ-5D) „Bolt On“ Index, den EQ-5D Items und der VAS. • Produktivität anhand des Work Productivity Activity Impairment Questionnaire – Psoriasis (WPAI-PSO) • Wirksamkeit von Ixekizumab im Vergleich zu Ustekinumab bei der Behandlung von Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Psoriasis im Hinblick auf <ul style="list-style-type: none"> • Zeitdauer bis zum Erreichen von PASI 75 • Zeitdauer bis zum Erreichen von PASI 90 • Zeitdauer bis zum Erreichen von PASI 100. • Einfluss der folgenden Baseline-Parameter auf die Behandlungsunterschiede der zu vergleichenden Therapien auf klinische und gesundheitsbezogene Ergebnisse und Messgrößen: <ul style="list-style-type: none"> • demografische Basisdaten (Geschlecht, Alter, Gewicht, ethnische Zugehörigkeit) • geografische Faktoren (Region, Ländereffekte, Zentrumsffekte) • Krankheitscharakteristika einschließlich Krankheitsschwere • Vorbehandlung der Psoriasis-Erkrankung (vorangegangene Behandlung mit systemischer Therapie mit Nicht-Biologika, vorangegangene Biologika-Therapie, unzureichendes Ansprechen auf systemische Therapien mit Nicht-Biologika oder auf Biologika-Therapie). <p>Sicherheitsvariablen</p> <ul style="list-style-type: none"> • Unerwünschte Ereignisse (allgemein, mit tödlichem Ausgang, zum Studienabbruch führend, schwerwiegend, behandlungsassoziiert). • Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse (AESI). • Röntgenthorax, EKG, Tuberkulostest, Vitalparameter, Laborchemie (inklusive sicherheitsbezogene Immunmarker), Blutbild. <p><u>Explorative Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Zeitdauer bis zum Erreichen eines absoluten PASI ≤ 5, PASI ≤ 3 und PASI ≤ 1. • Biomarker der Erkrankung, der Arzneimittelaktivität oder prädiktive Biomarker für das Ansprechen auf eine Behandlung mit Ixekizumab in Serum, Plasma, mRNA- und DNA-Proben. • Veränderung im Quick Inventory of Depressive Symptomatology – Self Report (16 Punkte) (QIDS-16) GesamtScore. <p>Für eine detaillierte Aufstellung der Erhebungszeitpunkte der patientenrelevanten Endpunkte siehe Anhang 4-G sowie für alle erhobenen Endpunkte siehe Studienprotokoll unter Attachment 1 (Protocol RHBS Study Schedule; S. 82–98).</p>
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	<p>Es wurden keine Änderungen im Studienprotokoll vorgenommen (Protokoll inkl. Addendum 5 Stand 06. Oktober 2016), siehe auch Item 3b.</p> <p>Gemäß einer Aktualisierung des statistischen Analyseplans (Version 2 vom 27. Mai 2016) wurden die AESI Morbus Crohn und Colitis ulcerosa unter</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		den Term Inflammatory Bowel Disease zusammengefasst. Im vorliegenden Nutzendossier erfolgt die Auswertung separat nach Morbus Crohn und Colitis ulcerosa ohne Auswirkung auf Aussage und Interpretation der Ergebnisse. Ebenso wurde die Auswertung des AESI Pneumocystis-Pneumonie für die Studie formal gestrichen, aber im Dossier beibehalten.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Es wurden PASI 90 Ansprechraten von 70% für Ixekizumab und von 43% für Ustekinumab (90 mg) angenommen. Als statistischer Test wurde ein zweiseitiger Chi-Quadrat-Test mit einem Signifikanzniveau von 5% und einer Power von >95% zum Vergleich von zwei Gruppen angenommen. Somit ergab sich eine Gruppengröße von 150 Patienten pro Gruppe, d.h. es mussten insgesamt 300 Patienten randomisiert werden. Um eine Ausfallquote von 25% beim Screening auszugleichen wurden ca. 400 Patienten gescreent.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Interimanalysen Es wurden zwei geplante Interimanalysen durchgeführt, nachdem alle Patienten 12 Behandlungswochen und 24 Behandlungswochen abgeschlossen hatten. Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch <ul style="list-style-type: none"> • Entscheidung des Prüfarztes <ul style="list-style-type: none"> ○ Auch falls der Patienten aus jeglichem Grund eine Behandlung mit einem anderen Wirkstoff benötigte, dessen Wirksamkeit für die Studienindikation belegt war. • Wunsch des Patienten (oder seines Beauftragten) • Lilly oder der entsprechend Beauftragte behielt sich einen vorzeitigen Abbruch der Studie oder einen aus medizinischen Gründen, Sicherheitsgründen, zulassungstechnischen Gründen oder sonstigen Gründen im Einklang mit anwendbaren Gesetzen und Vorschriften sowie den Regelungen der GCP vor. • Unerwünschtes Ereignis Eine detaillierte Darstellung aller Abbruchgründe findet sich im Studienprotokoll unter Abschnitt 8.3. Discontinuations.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Zuteilung folgte einer computergenerierten Randomisierungssequenz.
8b	Einzelheiten (z.B. Block-randomisierung, Stratifizierung)	Randomisierung im Verhältnis 1:1 durch interaktives IWRS. Es folgte eine Stratifizierung nach <ul style="list-style-type: none"> ○ Zentrum ○ Körpergewichtskategorie ($\leq 100,0$ kg, $> 100,0$ kg; Ustekinumab)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		wird in Abhängigkeit des Körpergewichts in unterschiedlichen Dosierungen verabreicht)
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	Das IWRS wurde verwendet, um jedem Patienten die verblindete Prüfmedikation zuzuteilen. Die Zuordnung wurde durch Eingabe einer Kontrollnummer, welche auf der Verpackung aufgedruckt war, durch das unverblindete Personal des Prüfzentrums mittels Eingabe in das IWRS bestätigt und kontrolliert. Zur Aufrechterhaltung der Verblindung erhielten die Patienten Scheininjektionen mit Ixekizumab- bzw. Ustekinumab-Placebo zu den entsprechenden Applikationszeitpunkten. Ustekinumab und Ustekinumab-Placebo wurde für alle Patienten in der Klinik von Studienpersonal hinter Sichtschutz verabreicht.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Die Zuteilung der Patienten auf die Behandlungsgruppen, erfolgte durch ein IWRS. Die Rekrutierung der Patienten erfolgte durch den Prüfarzt.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden/Patienten und/oder b) diejenigen, die die Intervention/Behandlung durchführten, und/oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a) Patienten: verblindet. b) Behandler: verblindet, da Injektion durch unverblindetes Zentrenpersonal verabreicht wurde. c) Endpunkterheber: verblindet. Vorab benannte unverblindete Mitarbeiter des Studienzentrums waren verantwortlich für die Abwicklung und Verabreichung aller Prüfpräparate (Ixekizumab, Ustekinumab und entsprechende Placebos). Die Verblindung der Patienten erfolgte durch die Injektion von Placebo zu allen entsprechenden Administrationszeitpunkten. Bei den Injektionen wurden die Patienten durch Sichtblenden (oder andere entsprechende Maßnahmen) vor Sichtkontakt mit der Studienmedikation geschützt. Die unverblindeten Mitarbeiter des Studienzentrums waren nicht in das Screening, die Aufnahme in die Studie, Behandlungsentscheidungen sowie jegliche Erhebung von Wirksamkeits- oder Sicherheitsendpunkten einbezogen. Um die Verblindung der Studie aufrecht zu erhalten, konnten das Personal des Sponsors die Randomisierungstabelle und die Zuordnung der Behandlung nicht einsehen, bevor die Studie entblindet wurde.
11b	Falls relevant, Beschreibung der	Nicht zutreffend.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Ähnlichkeit von Interventionen	
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p>Primäranalyse Anteil der Patienten mit PASI 90 in Woche 12 Test auf Nicht-Unterlegenheit und Überlegenheit mittels logistischem Regressionsmodell und Bonferroni-Hommel-Methode für wichtige sekundäre Endpunkte in der ITT Population.</p> <p>Sekundäranalysen (in Woche 12, Woche 24 und Woche 52) Sekundäranalysen für binäre Endpunkte erfolgten über ein logistisches Regressionsmodell und den Fisher's Exact Test. Fehlende Werte wurden als NRI imputiert. Sekundäranalysen für kontinuierliche Endpunkte erfolgten mittels ANCOVA mit Termen für Baseline, Gewicht, geografische Region und Behandlung. Fehlende Daten wurden mittels mBOCF imputiert. Zudem wurde ein Wilcoxon-Test durchgeführt. Der Ausgleich für Multiplizität erfolgte über die Bonferroni-Hommel-Methode. Zudem wurden gemischte und generalisierte gemischtes Modelle für wiederholte Messungen (MMRM und GMMRM) eingesetzt.</p>
12b	Weitere Analysen, wie z.B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p>Mögliche Subgruppenanalyse waren für die Studiauswertung im Studienprotokoll prädefiniert (diese Subgruppenanalysen sollten zumindest für PASI 90 in Woche 12 für die ITT Population durchgeführt werden):</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Demografie (Geschlecht, Alter, Gewicht, ethnische Zugehörigkeit) ○ Geografische Region (Region, Land, Studienzentrum) ○ Baseline-Charakteristika (Krankheitsschwere, Krankheitsdauer, Alter zum Krankheitsbeginn) ○ Vorbehandlung der Psoriasis (systemische Therapie mit Nicht-Biologika; Biologika; inadäquates Ansprechen auf systemische Therapie mit Nicht-Biologika oder Biologika) <p>Post hoc definierte Subgruppen sind in Abschnitt 4.2.5.5 des Dossiers zur erwachsenen Population aufgeführt.</p>
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die	<p>a) Insgesamt wurden 302 Patienten in 48 Studienzentren randomisiert, 136 im IXE-Arm und 166 im UST-Arm.</p> <p>b) Mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten 135 Patienten im IXE-Arm und 166 Patienten im UST-Arm. Jeder Patient erhielt die geplante Intervention.</p> <p>c) In der Analyse des primären Zielkriteriums PASI wurden alle randomisierten Patienten berücksichtigt (Non-Responder Imputation bei</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	<p>a) randomisiert wurden,</p> <p>b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben,</p> <p>c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden</p>	<p>fehlenden Daten).</p> <p>Die übrigen Analysepopulationen waren wie folgt:</p> <p>Analysepopulationen IXE-Arm:</p> <p>ITT Population: n =136 Safety Population: n =135 Itch NRS Population: n = 110 Face/Neck Ps Population: n = 62 Genital Ps Population: n = 41 NAPSI Population: n = 84 Scalp Ps: n = 120 Palmoplantar Ps: n = 37</p> <p>Analysepopulationen UST-Arm:</p> <p>ITT Population: n =166 Safety Population: n =166 Itch NRS Population: n = 136 Face/Neck Ps Population: n = 87 Genital Ps Population: n = 65 NAPSI Population: n = 105 Scalp Ps: n = 152 Palmoplantar Ps: n = 29</p>
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<p>Abbruchgründe im IXE-Arm (n = 5 bis Woche 24):</p> <p>Wirksamkeitsverlust: n = 0 Patientenwunsch n = 3 Protokollverletzung n = 0 Unerwünschtes Ereignis n = 2 Der Nachbeobachtung verloren gegangen n = 0 Sonstige n = 0</p> <p>Abbruchgründe im UST-Arm (n = 8 bis Woche 24):</p> <p>Wirksamkeitsverlust: n = 1 Patientenwunsch n = 3 Protokollverletzung n = 1 Unerwünschtes Ereignis n = 1 Der Nachbeobachtung verloren gegangen n = 1 Sonstige n = 1</p>
14	Aufnahme/Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden/Patienten und der Nachbeobachtung	<p>Datum des ersten Patienteneinschlusses: 21. Oktober 2015.</p> <p>Datum der letzten -Woche 24 Visite des letzten Patienten: 03. August 2016.</p> <p>Ende der Nachbeobachtung: 15. Mai 2017</p> <p>Datum der letzten Patientenvisite der optionalen Continued Access Extension Period: 05. Oktober 2017</p>
14b	Informationen, warum die Studie	Die Studie wurde regulär beendet.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	endete oder beendet wurde	
<p>a: nach CONSORT 2010.</p> <p>Abkürzungen: AESI: Adverse Event of Special Interest (unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse); ALAT: Alanin-Aminotransferase; ANCOVA: Kovarianzanalyse (Analysis of Covariance); AP: Alkalische Phosphatase; ASAT: Aspartat-Aminotransferase; BCG: Bacillus Calmette-Guérin; BSA: Body Surface Area (Körperoberfläche); C: Celsius; CSP: Clinical Study Protocol; d.h.: das heißt; DLQI: Dermatology Life Quality Index; DNA: Desoxyribonukleinsäure; EKG: Elektrokardiogramm; EQ-5D; European Quality of Life – 5 Dimensions; EU: Europäische Union; GCP: Good Clinical Practice; F: Fahrenheit; FSH: Follikelstimulierendes Hormon; g/dl: Gramm/Deziliter; g/l: Gramm/Liter; GMMRM: generalized Mixed Model of Repeated Measures; HADS: Hospital Anxiety and Depression Scale; HBcAb: Anti-Hepatitis-B-Core-Antikörper; HBsAG: Hepatitis-B-oberflächenartige Antikörper; HBV: Hepatitis-B-Virus; HCV: Hepatitis-C-Virus; IL: Interleukin; IRB: Institutional Review Board; ITT: Intention-To-Treat; IWRS: Interactive Web Response System; HI: Human immunodeficiency; IXE: Ixekizumab; kg: Kilogramm; MCS: Mental Component Score; mBOCF: modified Baseline Observation Carried Forward; mg: Milligramm; mIU/mL: milli International Units pro Milliliter; µl: Mikroliter; mm Hg: Millimeter Quecksilbersäule; MMRM: Mixed Model of Repeated Measures; mRNA: messenger Ribonukleinsäure; NAPSI: Nail Psoriasis Severity Index; NRI: Non-Responder-Imputation; NRS: Numeric Rating Scale; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; PCS: Physical Component Score; PPASI: Palmoplantar Psoriasis Severity Index; PSSI: Psoriasis Scalp Severity Index; SF-36: Short Form; PUVA: Psoralen plus Ultraviolet A Licht; QIDS-16; Quick Inventory of Depressive Symptomatology – Self Report (16 Punkte); sPGA: static Physician Global Assessment; UST: Ustekinumab; VAS: Visuelle Analogskala; WPAI-PSO: Work Productivity Activity Impairment Questionnaire – Psoriasis, z.B.: zum Beispiel.</p>		

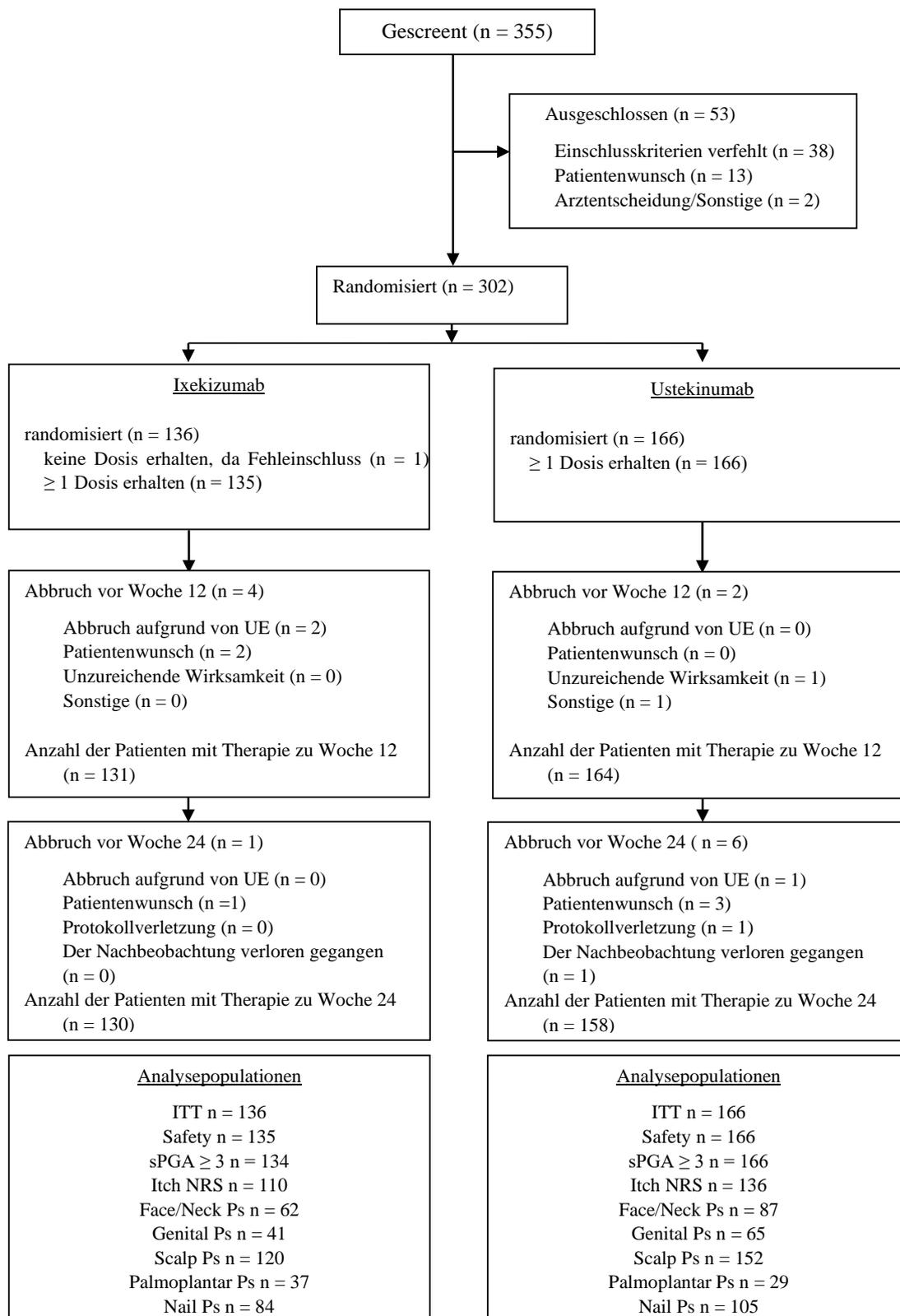


Abbildung 4-24: Flow-Chart der Studie IXORA-S

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 4-96 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie IXORA-PEDS

Studie: IXORA-PEDS**Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Eli Lilly and Company. Protocol IIF-MC-IXORA-PEDS(b) Multicenter, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Study to Evaluate Safety, Tolerability, and Efficacy of Ixekizumab in Patients from 6 to Less than 18 Years of Age with Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis. Stand: 22.09.2018	CSP
Eli Lilly and Company. Protocol Addendum IIF-MC-IXORA-PEDS(2.1) Multicenter, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Study to Evaluate Safety, Tolerability, and Efficacy of Ixekizumab in Patients from 6 to Less than 18 Years of Age with Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis. Stand: 20.07.2017	CSP (1)
Eli Lilly and Company. Statistical Analysis Plan: IIF-MC-IXORA-PEDS: A Multicenter, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Study to Evaluate Safety, Tolerability, and Efficacy of Ixekizumab in Patients from 6 to Less than 18 Years of Age with Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis. Stand: 26.06.2019	SAP
Eli Lilly and Company. IXORA-PEDS Clinical Study Report - Multicenter, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Study to Evaluate Safety, Tolerability, and Efficacy of Ixekizumab in Patients from 6 to Less than 18 Years of Age with Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis. Stand: 24.09.2019	CSR
Eli Lilly and Company. IXORA-PEDS Clinical Study Report Addendum - Multicenter, Double Blind, Randomized, Placebo-Controlled Study to Evaluate Safety, Tolerability, and Efficacy of Ixekizumab in Patients from 6 to Less than 18 Years of Age with Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis. Stand: 24.09.2019	CSR (1)
Paller <i>et al.</i> , 2020. Efficacy and Safety of Ixekizumab in a Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study in Paediatric Patients with Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis (IXORA-PEDS). <i>Br J Dermatol.</i>	
Eli Lilly and Company. Study of Ixekizumab (LY2439821) in Children 6 to Less Than 18 Years With Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis (IXORA-PEDS). Stand: 29.08.2019	ct.gov
Eli Lilly and Company. Multicenter, Double-Blind, Randomized, Active- and Placebo Controlled Study	EUCTR

to Evaluate Safety, Tolerability, and Efficacy of Ixekizumab in Patients from 6 to Less than 18 Years of Age with Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis. Stand: keine Angabe	
---	--

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**Einstufung als randomisierte Studie** **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien **nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Die Studie IXORA-PEDS wurde als multizentrische, doppelblinde, randomisierte Studie geplant und durchgeführt.

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Randomisierung erfolgte durch ein IWRS.

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:

Die Randomisierung erfolgte durch ein IWRS.

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:

Patienten wurden bezüglich der Behandlung mit Ixekizumab und Placebo verblindet. Für Ixekizumab war ein für den Patienten nicht unterscheidbares Placebo verfügbar. Die Verabreichung von Etanercept ist offen verlaufen.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Studienpersonal war bezüglich der Behandlung mit Ixekizumab und Placebo während der doppelblinden Behandlungsphase verblindet. Um die statistische Validität aufrechtzuerhalten, führten verblindete Assessoren die Wirksamkeitsbewertungen in Ländern durch, in denen Etanercept verabreicht wurde.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

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

Der Abgleich aller Quellen ergab keine Hinweise auf ereignisgesteuerte Berichterstattung.

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

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

Es finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Methodisch hochwertige, randomisierte, stratifizierte, multizentrische, Studie, bei deren Durchführung die definierten Protokoll- und SAP-Vorgaben eingehalten wurden. Es lagen keine Aspekte vor, die zu einem erhöhten Verzerrungspotenzial führen.

Endpunkt: Gesamtmortalität bis Woche 12 (12-Wochen-Analyse)**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Verabreichung von Etanercept erfolgte offen.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

Laut Studienunterlagen traten weder Protokollverletzer noch Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (< 5 %) auf.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

Es gibt keine Hinweise auf eine verzerrte Darstellung.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

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

Es wurden keine das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren identifiziert.

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Verabreichung von Etanercept erfolgte offen. Jedoch ist die objektive Feststellung eines Todesfalles möglich. Das ITT-Prinzip wurde bei der Analyse adäquat umgesetzt. Die Ergebnisberichterstattung ist unabhängig. Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte liegen nicht vor. Die Feststellung eines Todesfalles ist objektiv möglich.

Endpunkt: PASI zu Woche 12 (12-Wochen-Analyse)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Verblindung der Endpunkterheber war zu jeder Zeit gewährleistet. In den Ländern, in denen Etanercept zugelassen war, führten verblindete Assessoren die Wirksamkeitsbewertungen durch, um die statistische Validität aufrechtzuerhalten.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Laut Studienunterlagen traten weder Protokollverletzer noch Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (< 5 %) auf.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise auf eine verzerrte Darstellung.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurden keine das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren identifiziert.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkterheber war verblindet. Das ITT-Prinzip wurde bei der Analyse adäquat umgesetzt. Die Ergebnisberichterstattung ist unabhängig. Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte liegen nicht vor. Die Kriterien für die Datenerhebung mittels des PASI waren vorab festgelegt und validiert.

Endpunkt: Juckreiz NRS zu Woche 12 (12-Wochen-Analyse)**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Patienten, die bei diesen Endpunkten als Endpunkterheber fungierten, waren im ETN-Arm nicht verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

Die Juckreiz NRS wurde bei allen Patienten evaluiert, bei denen zu Baseline eine Juckreiz NRS ≥ 4 festgestellt wurde.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

Es gibt keine Hinweise auf eine verzerrte Darstellung.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

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

Es wurden keine das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren identifiziert.

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Patienten, die bei diesen Endpunkten als Endpunkterheber fungierten, waren im ETN-Arm nicht verblindet. Das ITT-Prinzip wurde bei der Analyse adäquat umgesetzt. Die Ergebnisberichterstattung ist unabhängig. Die Kriterien für die Datenerhebung waren vorab festgelegt und validiert. Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte liegen nicht vor.

Endpunkt: Binäre Fragen zur Psoriasislokalisation zu Woche 12 (12-Wochen-Analyse)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Verblindung der Endpunkterheber war zu jeder Zeit gewährleistet. In den Ländern, in denen Etanercept zugelassen war, führten verblindete Assessoren die Wirksamkeitsbewertungen durch, um die statistische Validität aufrechtzuerhalten.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Face Ps Population wurde definiert als alle Patienten in der ITT Population, die eine sichtbare Psoriasis in Gesicht bei Baseline aufwiesen.
Die Axilla Ps Population wurde definiert als alle Patienten in der ITT Population, die eine sichtbare Psoriasis im Achselbereich bei Baseline aufwiesen.
Die Genitals Ps Population wurde definiert als alle Patienten in der ITT Population, die eine sichtbare Psoriasis im Genitalbereich bei Baseline aufwiesen.
Die Perianal Region Ps Population wurde definiert als alle Patienten in der ITT Population, die eine sichtbare Psoriasis im Perianalbereich bei Baseline aufwiesen.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise auf eine verzerrte Darstellung.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurden keine das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren identifiziert.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkterheber war verblindet. Das ITT-Prinzip wurde bei der Analyse adäquat umgesetzt. Die Ergebnisberichterstattung ist unabhängig. Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte liegen nicht vor. Die Kriterien für die Datenerhebung waren vorab festgelegt.

Endpunkt: NAPSI zu Woche 12 (12-Wochen-Analyse)**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Verblindung der Endpunkterheber war zu jeder Zeit gewährleistet. In den Ländern, in denen Etanercept zugelassen war, führten verblindete Assessoren die Wirksamkeitsbewertungen durch, um die statistische Validität aufrechtzuerhalten.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

Die Nagelbeteiligung wurde bei allen Patienten evaluiert, bei denen zu Baseline eine Nagelbeteiligung festgestellt wurde.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

Es gibt keine Hinweise auf eine verzerrte Darstellung.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

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

Es wurden keine das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren identifiziert.

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkterheber war verblindet. Das ITT-Prinzip wurde bei der Analyse adäquat umgesetzt. Die Ergebnisberichterstattung ist unabhängig. Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte liegen nicht vor. Die Kriterien für die Datenerhebung waren vorab festgelegt und validiert.

Endpunkt: PatGA zu Woche 12 (12-Wochen-Analyse)**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Patienten, die bei diesen Endpunkten als Endpunkterheber fungierten, waren im ETN-Arm nicht verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

Laut Studienunterlagen traten weder Protokollverletzer noch Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (< 5 %) auf.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

Es gibt keine Hinweise auf eine verzerrte Darstellung.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

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

Es wurden keine das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren identifiziert.

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Patienten, die bei diesen Endpunkten als Endpunkterheber fungierten, waren im ETN-Arm nicht verblindet. Das ITT-Prinzip wurde bei der Analyse adäquat umgesetzt. Die Ergebnisberichterstattung ist unabhängig. Die Kriterien für die Datenerhebung waren vorab festgelegt und validiert. Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte liegen nicht vor.

Endpunkt: (C)DLQI zu Woche 12 (12-Wochen-Analyse)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Patienten, die bei diesen Endpunkten als Endpunkterheber fungierten, waren im ETN-Arm nicht verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Laut Studienunterlagen traten weder Protokollverletzer noch Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (< 5 %) auf.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise auf eine verzerrte Darstellung.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurden keine das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren identifiziert.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Patienten, die bei diesen Endpunkten als Endpunkterheber fungierten, waren im ETN-Arm nicht verblindet. Das ITT-Prinzip wurde bei der Analyse adäquat umgesetzt. Die Ergebnisberichterstattung ist unabhängig. Die Kriterien für die Datenerhebung waren vorab festgelegt und validiert. Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte liegen nicht vor.

Endpunkt: Endpunkte zur Sicherheit bis Woche 12 (12-Wochen-Analyse)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Verabreichung von Etanercept erfolgte offen.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Laut Studienunterlagen traten weder Protokollverletzer noch Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (< 5 %) auf.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise auf eine verzerrte Darstellung.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurden keine das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren identifiziert.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Verabreichung von Etanercept erfolgte offen. Das ITT-Prinzip wurde bei der Analyse adäquat umgesetzt. Die Ergebnisberichterstattung ist unabhängig. Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte liegen nicht vor. Die Kriterien für die Datenerhebung waren vorab festgelegt.

Endpunkt: PASI zu Woche 24 (24-Wochen-Analyse/Evidenztransfer)**5. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

In der Studie IXORA-PEDS waren das gesamte Studienpersonal sowie die Patienten gegenüber der Behandlung mit Ixekizumab verblindet.

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Laut Studienunterlagen traten weder Protokollverletzer noch Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (< 5 %) auf.

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise auf eine verzerrte Darstellung.

8. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurden keine das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren identifiziert.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

In der Studie IXORA-PEDS waren das gesamte Studienpersonal sowie die Patienten gegenüber der Behandlung mit Ixekizumab verblindet. Das ITT-Prinzip wurde bei der Analyse adäquat umgesetzt. Die Ergebnisberichterstattung ist unabhängig. Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte liegen nicht vor. Die Kriterien für die Datenerhebung mittels des PASI waren vorab festgelegt und validiert.

Endpunkt: NPSI zu Woche 24 (24-Wochen-Analyse/Evidenztransfer)**5. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

In der Studie IXORA-PEDS waren das gesamte Studienpersonal sowie die Patienten gegenüber der Behandlung mit Ixekizumab verblindet.

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Nagelbeteiligung wurde bei allen Patienten evaluiert, bei denen zu Baseline eine Nagelbeteiligung festgestellt wurde.

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise auf eine verzerrte Darstellung.

8. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurden keine das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren identifiziert.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

In der Studie IXORA-PEDS waren das gesamte Studienpersonal sowie die Patienten gegenüber der Behandlung mit Ixekizumab verblindet. Das ITT-Prinzip wurde bei der Analyse adäquat umgesetzt. Die Ergebnisberichterstattung ist unabhängig. Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte liegen nicht vor. Die Kriterien für die Datenerhebung waren vorab festgelegt und validiert.

Endpunkt: (C)DLQI zu Woche 24 (24-Wochen-Analyse/Evidenztransfer)**5. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

In der Studie IXORA-PEDS waren das gesamte Studienpersonal sowie die Patienten gegenüber der Behandlung mit Ixekizumab verblindet.

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Laut Studienunterlagen traten weder Protokollverletzer noch Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (< 5 %) auf.

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise auf eine verzerrte Darstellung.

8. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurden keine das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren identifiziert.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

In der Studie IXORA-PEDS waren das gesamte Studienpersonal sowie die Patienten gegenüber der Behandlung mit Ixekizumab verblindet. Das ITT-Prinzip wurde bei der Analyse adäquat umgesetzt. Die Ergebnisberichterstattung ist unabhängig. Die Kriterien für die Datenerhebung waren vorab festgelegt und validiert. Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte liegen nicht vor.

Endpunkt: Endpunkte zur Sicherheit bis Woche 24 (24-Wochen-Analyse/Evidenztransfer)**5. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

In der Studie IXORA-PEDS waren das gesamte Studienpersonal sowie die Patienten gegenüber der Behandlung mit Ixekizumab verblindet.

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Laut Studienunterlagen traten weder Protokollverletzer noch Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (< 5 %) auf.

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise auf eine verzerrte Darstellung.

8. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurden keine das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren identifiziert.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

In der Studie IXORA-PEDS waren das gesamte Studienpersonal sowie die Patienten gegenüber der Behandlung mit Ixekizumab verblindet. Das ITT-Prinzip wurde bei der Analyse adäquat umgesetzt. Die Ergebnisberichterstattung ist unabhängig. Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte liegen nicht vor. Die Kriterien für die Datenerhebung waren vorab festgelegt.

Tabelle 4-97 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie IXORA-S

Studie: IXORA-S**Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Eli Lilly and Company. 1. Protocol I1F-MC-RHBS(a). A 52-Week Multicenter, Randomized, Blinded, Parallel-Group Study Comparing the Efficacy and Safety of Ixekizumab to Ustekinumab in Patients with Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis. Stand: 09.02.2016.	CSP
Eli Lilly and Company. I1F-MC-RHBS: SAP 3.0. A 52-Week Multicenter, Randomized, Blinded, Parallel-Group Study Comparing the Efficacy and Safety of Ixekizumab to Ustekinumab in Patients with Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis. Stand: 20.01.2017.	SAP
Eli Lilly and Company. 1F-MC-RHBS 24-Week Clinical Study Report: A 52-Week Multicenter, Randomized, Blinded, Parallel-Group Study Comparing the Efficacy and Safety of Ixekizumab to Ustekinumab in Patients with Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis. Stand: 26.10.2016.	CSR
Reich K., Pinter A., Lacour JP., Ferrandiz C., Micali G., French LE., Lomaga M., Dutronc Y., Hennege C., Wilhelm S., Hartz S., Paul C.; IXORA-S investigators. Comparison of ixekizumab with ustekinumab in moderate-to-severe psoriasis: 24-week results from IXORA-S, a phase III study. 2017.	Publikation
Eli Lilly and Company. Clinicaltrials.gov: NCT02561806. A Study of Ixekizumab (LY2439821) in Participants With Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis [online]. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02561806 Zugriff: 02.12.2019.	ct.gov
Eli Lilly and Company. EU-CTR: 2015-000892-28. Protocol I1F-MC-RHBS A 52-Week Multicenter, Randomized, Blinded, Parallel Group Study Comparing the Efficacy and Safety of Ixekizumab to Ustekinumab in Patients with Moderate to Severe Plaque Psoriasis [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000892-28 Zugriff: 02.12.2019.	EU-CTR

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**Einstufung als randomisierte Studie** **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien **nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Die Studie wurde als randomisierte stratifizierte Studie mit zwei parallelen Behandlungsarmen geplant und durchgeführt. Die Randomisierung in die Behandlungsarme erfolgte im Verhältnis 1:1, stratifiziert nach Zentrum und Körpergewichtsgruppe (> 100,0 kg bzw. ≤ 100,0 kg).

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Randomisierung erfolgte durch ein IWRS.

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:

Die Randomisierung erfolgte mittels eines IWRS

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 neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Zur Verblindung der Applikationszeitpunkte wurden Placebo-Injektionen verabreicht. Für Ixekizumab war ein für den Patienten nicht unterscheidbares Placebo verfügbar. Da für Ustekinumab kein identisches Placebo verfügbar war, erfolgten alle Injektionen von Ustekinumab bzw. dessen Placebo durch spezielles unverblindetes Studienpersonal hinter einem Sichtschutz.

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

Festgelegtes unverblindetes Studienpersonal war an den Studienzentren verantwortlich für den Umgang und das Verteilen der Prüfpräparate (Ixekizumab, Ustekinumab und das jeweilige Placebo). Dieses unverblindete Studienpersonal war auch für die Applikation von Ustekinumab und dessen entsprechendem Placebo verantwortlich, da kein identisch aussehendes Placebo für Ustekinumab erhältlich war. Zur Aufrechterhaltung der Verblindung des Patienten wurden Augenbinden oder andere entsprechende Hilfsmittel (Sichtschutz) eingesetzt.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Der Abgleich aller Quellen ergab keine Hinweise auf ereignisgesteuerte Berichterstattung.

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Vergleichbare demografische Basisdaten und Krankheitscharakteristika zu Studienbeginn in beiden Behandlungsarmen, geringe Abbruchquoten, Rücklaufquoten der Fragebögen für alle patientenberichteten Endpunkte immer > 80%.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Methodisch hochwertige, randomisierte, stratifizierte, multizentrische, Studie, bei deren Durchführung die definierten Protokoll- und SAP-Vorgaben eingehalten wurden. Es lagen keine Aspekte vor, die zu einem erhöhten Verzerrungspotenzial führen.

Endpunkt: PASI

9. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Verblindung der Endpunkterheber war zu jeder Zeit gewährleistet. Folgende Maßnahmen wurden durchgeführt:

- Die IXORA-S Studie war eine Doppelblindstudie mit zusätzlichen Placebogaben zur Verblindung unterschiedlicher Applikationszeitpunkte.
 - Der Umgang mit der Studienmedikation und die Applikation der Studienmedikation erfolgten durch separates, unverblindetes Personal, das nicht in die Rekrutierung, Behandlung, Bewertung und Dokumentation der Wirksamkeit oder Sicherheit involviert war.
 - Die Randomisierungsdaten wurden bis nach dem Ende der Studienteilnahme geheim gehalten.
-

10. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

Laut Studienunterlagen traten weder Protokollverletzer noch Lost-to-follow-up-Patientinnen in relevanter Anzahl (< 5 %) auf.

11. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

Es gibt keine Hinweise auf eine verzerrte Darstellung.

12. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

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

Es wurden keine das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren identifiziert.

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkterheber war verblindet. Das ITT-Prinzip wurde bei der Analyse adäquat umgesetzt. Die Ergebnisberichterstattung ist unabhängig. Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte liegen nicht vor. Die Kriterien für die Datenerhebung mittels des PASI waren vorab festgelegt und validiert.

Endpunkt: NAPS I

9. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Verblindung der Endpunkterheber war zu jeder Zeit gewährleistet. Folgende Maßnahmen wurden durchgeführt:

- Die IXORA-S Studie war eine Doppelblindstudie mit zusätzlichen Placebogaben zur Verblindung unterschiedlicher Applikationszeitpunkte.
 - Der Umgang mit der Studienmedikation und die Applikation der Studienmedikation erfolgten durch separates, unverblindetes Personal, das nicht in die Rekrutierung, Behandlung, Bewertung und Dokumentation der Wirksamkeit oder Sicherheit involviert war.
 - Die Randomisierungsdaten wurden bis nach dem Ende der Studienteilnahme geheim gehalten.
-

10. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

Die Nagelbeteiligung wurde bei allen Patienten evaluiert, bei denen zu Baseline eine Nagelbeteiligung festgestellt wurde.

11. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

Es gibt keine Hinweise auf eine verzerrte Darstellung.

12. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

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

Es wurden keine das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren identifiziert.

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

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkterheber war verblindet. Das ITT-Prinzip wurde bei der Analyse adäquat umgesetzt. Die Ergebnisberichterstattung ist unabhängig. Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte liegen nicht vor. Die Kriterien für die Datenerhebung waren vorab festgelegt und validiert.

Endpunkt: DLQI

9. Verblindung der Endpunkterheber

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Verblindung der Endpunkterheber war zu jeder Zeit gewährleistet. Folgende Maßnahmen wurden durchgeführt:

- Die IXORA-S Studie war eine Doppelblindstudie mit zusätzlichen Placebogaben zur Verblindung unterschiedlicher Applikationszeitpunkte.
 - Der Umgang mit der Studienmedikation und die Applikation der Studienmedikation erfolgten durch separates, unverblindetes Personal, das nicht in die Rekrutierung, Behandlung, Bewertung und Dokumentation der Wirksamkeit oder Sicherheit involviert war.
 - Die Randomisierungsdaten wurden bis nach dem Ende der Studienteilnahme geheim gehalten.
-

10. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja **unklar** **nein**

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

Laut Studienunterlagen traten weder Protokollverletzer noch Lost-to-follow-up-Patientinnen in relevanter Anzahl (< 5 %) auf.

11. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja **unklar** **nein**

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

Es gibt keine Hinweise auf eine verzerrte Darstellung.

12. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurden keine das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren identifiziert.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkterheber war verblindet. Das ITT-Prinzip wurde bei der Analyse adäquat umgesetzt. Die Ergebnisberichterstattung ist unabhängig. Die Kriterien für die Datenerhebung waren vorab festgelegt und validiert. Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte liegen nicht vor.

Endpunkt: Endpunkte zur Sicherheit**9. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Verblindung der Endpunkterheber war zu jeder Zeit gewährleistet. Folgende Maßnahmen wurden durchgeführt:

- Die IXORA-S Studie war eine Doppelblindstudie mit zusätzlichen Placebogaben zur Verblindung unterschiedlicher Applikationszeitpunkte.
 - Der Umgang mit der Studienmedikation und die Applikation der Studienmedikation erfolgten durch separates, unverblindetes Personal, das nicht in die Rekrutierung, Behandlung, Bewertung und Dokumentation der Wirksamkeit oder Sicherheit involviert war.
 - Die Randomisierungsdaten wurden bis nach dem Ende der Studienteilnahme geheim gehalten.
-

10. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Laut Studienunterlagen traten weder Protokollverletzer noch Lost-to-follow-up-Patientinnen in relevanter Anzahl (< 5 %) auf.

11. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise auf eine verzerrte Darstellung.

12. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurden keine das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren identifiziert.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkterheber war verblindet. Das ITT-Prinzip wurde bei der Analyse adäquat umgesetzt. Die Ergebnisberichterstattung ist unabhängig. Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte liegen nicht vor. Die Kriterien für die Datenerhebung waren vorab festgelegt.

Anhang 4-G: Studiendaten der Studie IXORA-S

Die Angaben zur Studie IXORA-S im Abschnitt 4.7 wurden aus dem Modul 4 zu Ixekizumab in der erwachsenen Population entnommen.

4.7 Relevante Daten der Studie IXORA-S

4.7.1 Operationalisierung der für den Evidenztransfer relevanten Endpunkte in der Studie IXORA-S

Psoriasis Area and Severity Index (PASI)

Der PASI integriert die Ausprägung (Intensität) der drei Plaque-Merkmale Rötung, Plaque-Dicke und Schuppung mit der Ausdehnung der von diesen Merkmalen betroffenen Körperoberflächen, jeweils separat nach vier anatomischen Regionen, d.h. Kopf/Hals, Arme, Rumpf und Beine [5].

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

Die erhobenen EinzelScores werden wie folgt zum PASI Score verrechnet:

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

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

Der Definitionsbereich des PASI Scores reicht von 0 bis 72, wobei ein höherer Wert ein schwereres Krankheitsbild anzeigt [15; 16].

Nail Psoriasis Severity Index (NAPSI)

Nagelmatrix und Nagelbett werden mittels imaginärer längs- und querverlaufender Linien in je vier Quadranten unterteilt. Die vorhandenen Läsionen von Nagelmatrix bzw. Nagelbett werden getrennt bewertet, wobei die Quantifizierung anhand eines Punktesystems erfolgt. Falls keine Läsionen im betreffenden Quadranten vorliegen, beträgt der EinzelScore 0 Punkte (nicht vorhanden), bzw. 1 Punkt im Fall einer Läsion. Jeder Nagel kann somit maximal acht Punkte zur Gesamtpunktzahl beitragen (0–4 Punkte für die Beurteilung der Nagelmatrix sowie 0–4 Punkte für die Beurteilung des Nagelbetts). Der Wertebereich des NAPSI für die Bewertung der Fingernägel bewegt sich folglich zwischen 0 Punkten und 80 Punkten. Dabei spiegeln niedrigere Werte eine geringere Ausprägung wider [29].

Folgende Parameter gehen in die Bewertung des NAPSI ein:

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

Der NAPSI GesamtScore umfasst 0-80 Punkte bei Erhebung der Fingernägel, 0-160 Punkte bei Erfassung der Finger- und Fußnägel (20 Nägel – Finger/Zehen) [29]. Für die Studie IXORA-S wurde ausschließlich der Beteiligung der Fingernägel bewertet. Ein niedriger Punktwert spiegelt eine geringere Nagelbeteiligung wider. Demzufolge entspricht eine Abnahme der Punktzahl einer Verbesserung des Schweregrades der Fingernagel-Psoriasis.

Dermatology Life Quality Index (DLQI)

Endpunkte ermittelt anhand des DLQI zur krankheitsspezifischen gesundheitsbezogenen Lebensqualität werden vom G-BA als patientenrelevant anerkannt [79-81].

Der validierte DLQI stellt ein krankheitsspezifisches und weitläufig genutztes Lebensqualitäts-Messinstrument bei dermatologischen Patienten ab einem Alter von 16 Jahren dar [82]. Der DLQI besteht aus zehn Fragen (Items), die sich auf Beeinträchtigungen der befragten Personen in den vergangenen sieben Tagen beziehen und vom Patienten selbst beantwortet werden [34]. Der DLQI bildet sechs Domänen ab: Symptome und Befinden (max. 6 Punkte), tägliche

Aktivitäten (max. 6 Punkte), Freizeit (max. 6 Punkte), Arbeit und Schule (max. 3 Punkte), persönliche Beziehungen (max. 6 Punkte) sowie Behandlung (max. 3 Punkte). Als Antwortmöglichkeiten stehen dabei folgende Optionen zur Verfügung: „überhaupt nicht“ (= 0 Punkte), „ein bisschen“ (= 1 Punkt), „ziemlich“ (= 2 Punkte) und „sehr“ (= 3 Punkte). Abweichend vom zuvor erklärten Schema ist in der siebten Frage („Hat Ihre Hauterkrankung in den vergangenen sieben Tagen dazu geführt, dass Sie Ihrer beruflichen Tätigkeit nicht nachgehen oder nicht studieren konnten?“) eine binäre Auswahlmöglichkeit („ja“ [3 Punkte] bzw. „nein“ mit nachfolgender Abstufung „ziemlich“, „ein bisschen“, „überhaupt nicht“) gegeben. Zusätzlich ist bei einigen Fragen die Option „Frage betrifft mich nicht“ (engl. „not relevant“) möglich, [83]. Eine unbeantwortete bzw. mit „nicht zutreffend“ beantwortete Frage resultiert ebenfalls in einer Bewertung von 0 Punkten. Die Antwort „nicht zutreffend“ wirkt sich also nicht negativ auf den DLQI Total Score aus.

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

Als optimales Therapieziel ist ein DLQI Total Score von 0 oder 1 Punkt anzustreben, indikativ für eine kaum oder nicht (mehr) beeinträchtigte Lebensqualität durch die Hauterkrankung ist [40; 41].

Sicherheit

Definition der Sicherheitsvariablen

Unerwünschte Ereignisse

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

UE wurden mittels der letzten Version des Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA), Version 19.1 oder höher, klassifiziert und bei jeder Studienvisite erfasst. Die Anzahl und der Anteil der Patienten, bei denen ein Ereignis aufgetreten ist, werden entsprechend ihrer Behandlung dargestellt [5; 6].

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

Ein UE wurde als unter der Behandlung auftretend gewertet (treatment emergent adverse event, TEAE), wenn es nach Behandlungsbeginn und vor dem oder an dem Datum der letzten Visite der Behandlungsphase erstmalig auftrat oder sich verschlechterte [6].

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

Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE)

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

- Tod;
- die Aufnahme ins Krankenhaus oder eine Verlängerung eines bestehenden Krankenhausaufenthalts;
- eine lebensbedrohliche Situation (d.h. unmittelbares Risiko zu versterben);
- eine anhaltende oder schwerwiegende Behinderung oder Invalidität;
- eine kongenitale Anomalie/einen Geburtsfehler;
- ein medizinisches Ereignis, das vom Prüfarzt aus jeglichem Grund als relevant betrachtet wurde;
- ein wichtiges medizinisches Ereignis, das nicht unmittelbar lebensbedrohlich war oder zum Tod oder zu einer Hospitalisierung führte, aber den Patienten zu gefährden vermochte oder eine Maßnahme erforderte, um eines der obigen Ereignisse zu verhindern [5].

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

Abbruch der Behandlung wegen UE

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

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (AESI)

Zusätzlich zur Darstellung jeglicher (S)UE wurden individuelle UE nach AESI analysiert [5]. Die im Anschluss gelisteten AESI wurden im Ixekizumab Entwicklungsprogramm wie folgt

identifiziert: Ereignisse von grundsätzlicher Relevanz bei der Arzneimittelzulassung (z.B. hepatische Ereignisse), Ergebnisse zur Sicherheit aus dem Phase 1-/ Phase 2-Studienprogramm zu Ixekizumab, potenzielle, mit der Anwendung von Biologika assoziierte Risiken (entsprechend Fachinformationen und publizierter Literatur) sowie in der Population der Psoriasis-Patienten prävalente Komorbidität und Risikofaktoren (z.B. schwere kardiale Ereignisse (major adverse cardiac events [MACE]) oder chronisch entzündliche Darmerkrankungen (inflammatory bowel disease [IBD]) [84]:

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

4.7.2 Charakterisierung der Studienpopulation der Studie IXORA-S

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

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

In der Tabelle 4-98 sind die Angaben zu den demografische und Krankheitscharakteristika dargestellt.

Tabelle 4-98: Charakterisierung der Studienpopulation: Demografische und Krankheitscharakteristika zu Baseline nach Behandlungsarm in der RCT IXORA-S mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population)

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

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

IXORA-S Studiendesign

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

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

Zielkriterien der IXORA-S Studie

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

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

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

Diagnose und Haupteinschluss- bzw. Ausschlusskriterien

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

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

Da es sich bei der IXORA-S Studie um eine internationale Studie handelt, folgte der pU der entsprechenden EMA-Leitlinie zur Untersuchung von Arzneimitteln für die Indikation Psoriasis hinsichtlich der Kriterien zur Beurteilung des Schweregrades und ließ den DLQI Total Score entsprechend unberücksichtigt [13].

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

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

Ausgeschlossen wurden Patienten, die eine vorwiegend pustulöse, erythrodermische und/oder guttate Form bzw. arzneimittelinduzierte Psoriasis aufwiesen. Auch waren solche Patienten ausgeschlossen, die in den letzten vier Wochen vor Baseline (Woche 0; Visite 2) eine systemische Psoriasis Therapie mit Nicht-Biologika oder eine Phototherapie erhalten hatten. Ferner waren diejenigen Patienten ausgeschlossen, die in den letzten zwei Wochen vor Baseline eine topische Psoriasis Therapie mit Ausnahme niedrig potenter bis schwach wirksamer

topischer Steroide im Bereich von Gesicht, Achselhöhle, Leisten- und/oder Genitalbereich erhielten. Patienten, die zuvor ein anderes Biologikum erhalten hatten, mussten definierte Auswaschphasen einhalten, bevor sie an der Studie teilnehmen durften. Patienten mit vorheriger Einnahme von Ustekinumab sowie bekannten Kontraindikationen gegenüber Ustekinumab, die die Patienten an einer Studienteilnahme hinderte, wurden generell ausgeschlossen.

Randomisierung

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

Behandlungsregime und Dauer der Behandlung

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

Im Im IXE-Arm erfolgte die Gabe von Ixekizumab gemäß Fachinformation als subkutane Injektion initial in einer Dosierung von 2 x 80 mg (zwei Injektionen) in Woche 0, gefolgt von 80 mg (jeweils eine Injektion) alle zwei Wochen in Woche 2, 4, 6, 8, 10 und 12 und im Anschluß 80 mg (jeweils eine Injektion) alle vier Wochen in Woche 16, 20, 24, 28, 32, 36, 40, 44 und 48.

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

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

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

Die folgende Abbildung 4-25 zeigt eine Übersicht zum Design der IXORA-S Studie.

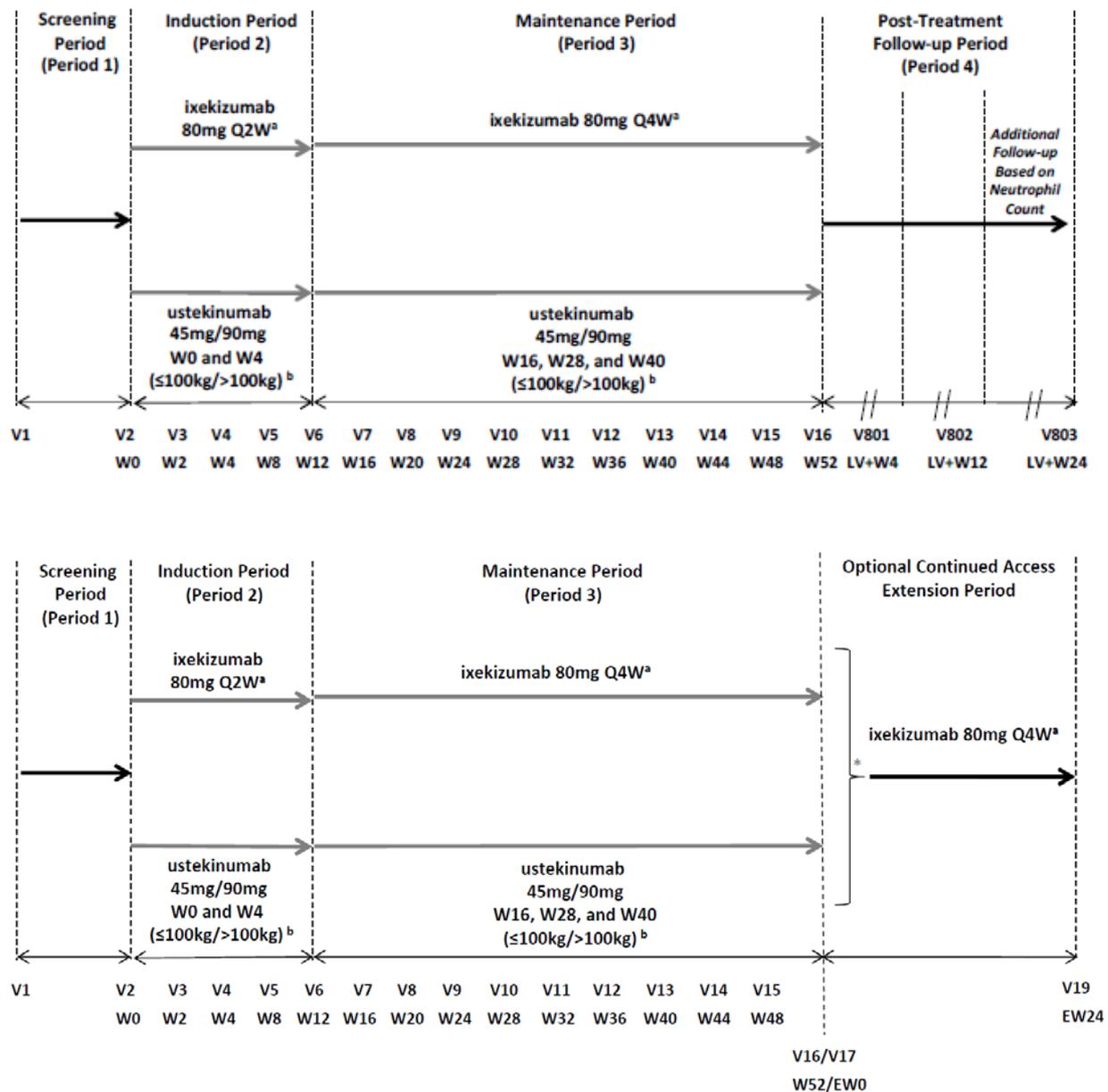


Abbildung 4-25: Illustration des Designs der IXORA-S Studie

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

^b Patienten $\leq 100,0$ kg, die auf Ustekinumab randomisiert wurden, erhielten in Woche 0 (V2), in Woche 4 (V4) und danach im Abstand von je 12 Wochen jeweils 45 mg Ustekinumab s.c.; Patienten $> 100,0$ kg, die auf Ustekizumab randomisiert wurden, erhielten in Woche 0 (V2), in Woche 4 (V4) und danach im Abstand von je 12 Wochen jeweils 90 mg Ustekinumab s.c.

Zur Aufrechterhaltung der Verblindung erhielten Ustekizumab Patienten in Woche 0 (V2) s.c. zwei Ixekizumab-Placebo Injektionen, ab Woche 2 (V3) bis einschließlich Woche 12 (V6) jeweils eine Ixekizumab-Placebo Injektion Q2W und danach jeweils eine Ixekizumab-Placebo Injektion Q4W (Woche 16, 20, 24, 28, 32, 36, 40, 44 und 48). Alle Patienten, die in den IXE-Arm randomisiert wurden und die Einschlusskriterien erfüllten, konnten in die Continued Access Extension (CAE) Period aufgenommen und bis zu weiteren 24 Wochen oder bis zur kommerziellen Verfügbarkeit von Ixekizumab mit 80 mg Ixekizumab alle vier Wochen weiterbehandelt werden, je nachdem, welches Ereignis früher eintrat.

Statistische Auswertung

Folgende Analysepopulationen wurden für die statistische Auswertung der Studienergebnisse im SAP a priori definiert:

- ITT Population: Alle randomisierten Patienten analog der Zuteilung in die Behandlungsarme entsprechend ihrer Randomisierung. Diese Population wurde für Analysen zu den Zielgrößen der Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität herangezogen, mit Ausnahme der weiter unten gelisteten spezifischen Subpopulationen (Completers Population: Patienten der ITT Population, die einen vollständigen Datensatz für alle Visiten bis zum Zeitpunkt der Woche 12 Analyse aufwiesen. Es handelt sich nicht um eine ITT-Analyse. Sie wurde ausschließlich für primäre und wichtige sekundäre Endpunkte an Woche 12 analysiert. Da der G-BA für chronische Erkrankungen eine Mindestvergleichszeit von 24 Wochen sowie generell Analysen nach dem ITT-Prinzip fordert, wird auf die Darstellung dieser Population in Modul 4B verzichtet).
- Safety Population: Alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der zugeteilten Studienmedikation erhielten. Diese Population wurde für die Analysen zur Sicherheit herangezogen.
- Spezifische Subpopulationen:
 - Itch NRS Population: Alle Patienten in der ITT Population mit einem Juckreiz NRS Score ≥ 4 bei Baseline. Diese Population wurde für die Analyse des Anteils der Patienten mit einer Reduktion des Juckreizes um ≥ 4 Punkte in Woche 24 herangezogen.
 - Face/Neck Ps Population: Alle Patienten in der ITT Population mit sichtbarer Psoriasis im Gesicht und/oder am Hals bei Baseline. Diese Population wurde für die Analyse des Anteils der Patienten mit Erreichen einer Erscheinungsfreiheit von Gesicht und Hals in Woche 24 herangezogen.
 - Genital Ps Population: Alle Patienten in der ITT Population mit Psoriasis im Genitalbereich bei Baseline. Diese Population wurde für die Analyse des Anteils

der Patienten mit Erreichen einer Erscheinungsfreiheit im Genitalbereich in Woche 24 herangezogen.

- NAPSI Population: Alle Patienten in der ITT Population mit psoriatischer Nagelbeteiligung entsprechend klinischer Beurteilung zu Baseline. Diese Population wurde für die Analyse der Veränderung des NAPSI Scores von Baseline und des Anteils der Patienten mit Erreichen eines NAPSI Score = 0 in Woche 24 herangezogen.

Die finale Auswertung der Studie wird planmäßig nach dem Datum der letzten Visite oder der letzten geplanten Prozedur gemäß Studienprotokoll erfolgen. Gemäß Studienprotokoll wurden zwei Analysen zu anderen Zeitpunkten geplant und durchgeführt. Beide Analysen (Woche 12 und Woche 24) überprüften die Wirksamkeit und Sicherheit ohne Auswirkungen auf die weitere Studiendurchführung.

Beschreibung der IXORA-S Analysepopulationen

Insgesamt wurden 302 Patienten randomisiert.

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

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

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

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

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

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

Beschreibung der Patienten Disposition

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

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

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

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

Übertragbarkeit der Studienergebnisse der Studie IXORA-S auf den deutschen Versorgungskontext

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

Die Diagnose- und Behandlungsempfehlungen der deutschen Leitlinie wurden beim Design der IXORA-S Studie berücksichtigt [17]; Ixekizumab und die ZVT Ustekinumab wurden zulassungsgemäß verabreicht.

Der Anteil kaukasischer Patienten in der IXORA-S Studie betrug 93,4% (282 von 302 Patienten). Insgesamt stammten 21,9% der Patienten aus Deutschland (19,1% der Patienten im IXE- und 24,1% der Patienten im UST-Arm) [78].

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

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

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

Zusammenfassend sind die Ergebnisse der IXORA-S Studie auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.7.3 Für den Evidenztransfer relevante Endpunkte der Studie IXORA-S

Im Abschnitt 4.7.3 werden die relevanten Endpunkte der Studie IXORA-S dargestellt, welche die Grundlage für den Beschluss zum Verfahren von Ixekizumab bei erwachsenen Patienten bildeten. Die dargestellten Daten wurden aus dem Modul 4 zu Ixekizumab in der erwachsenen Population entnommen.

4.7.3.1 Psoriasis Area and Severity Index (PASI) – RCT

Tabelle 4-99: Operationalisierung von Psoriasis Area and Severity Index (PASI)

Studie	Operationalisierung
IXORA-S	<p>Der PASI ist das am häufigsten eingesetzte validierte klinische Messinstrument zur Erfassung des Schweregrades der Psoriasis. Der PASI Score beträgt zwischen (min-max) 0-72, wobei ein höherer Wert ein schwereres Krankheitsbild anzeigt.</p> <p>Für weitere Details zum PASI, siehe Abschnitt 4.7.1.</p> <p>Für weitere Details zum Verzerrungspotenzial, siehe Tabelle 4-100.</p> <p>Der PASI wurde gemäß Studienprotokoll zu folgenden Messzeitpunkten bestimmt: Screening (Studientag -35 bis -4 Tage), Baseline (Woche 0; Studientag 1), Woche 2 (Studientag 14 ± 3 Tage), Woche 4 (Studientag 28 ± 3 Tage), Woche 8 (Studientag 56 ± 3 Tage), Woche 12 (Studientag 84 ± 3 Tage), Woche 16 (Studientag 112 ± 5 Tage), Woche 20 (Studientag 140 ± 5 Tage), Woche 24 (Studientag 168 ± 5 Tage), Woche 28 (Studientag 196 ± 5 Tage), Woche 32 (Studientag 224 ± 5 Tage), Woche 36 (Studientag 252 ± 5 Tage), Woche 40 (Studientag 280 ± 5 Tage), Woche 44 (Studientag 308 ± 5 Tage), Woche 48 (Studientag 335 ± 5 Tage), Woche 52 (Studientag 365 ± 5 Tage) und bei vorzeitiger Beendigung der Studie [5].</p> <p>Folgende Endpunkte werden für Patienten in der ITT Population berichtet (unterstützende Endpunkte sind kursiv dargestellt in Abgrenzung zu den Endpunkten, welche für die Zusatznutzenableitung herangezogen wurden):</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Veränderung des PASI Scores von Baseline bis Woche 24.</i> • Anteil der Patienten mit einer PASI-Reduktion in Woche 24 getrennt nach PASI 75, PASI 90 und PASI 100. <p>Die statistische Analyse erfolgte für die kontinuierlichen Variablen mittels Kovarianzanalyse mit Termen für Baseline, Gewicht, Region und Behandlung. Fehlende Daten wurden mittels modified Baseline-Observation Carried Forward (mBOCF) imputiert.</p> <p>RR, OR, RD und p-Werte für die binäre Variable wurden mittels logistischer Regression mit Termen für Gewicht, Region und Behandlung, bestimmt. Fehlende Daten wurden mittels NRI imputiert.</p> <p>Für die Ableitung des Zusatznutzens wurde die Auswertung für den Anteil der Patienten mit einer PASI-Reduktion (PASI 75, PASI 90, PASI 100) in Woche 24 herangezogen.</p>
<p>mBOCF: modified Baseline-Observation Carried Forward; ITT: Intention to Treat; NRI: Non-Responder Imputation; OR: Odds Ratio; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko.</p>	

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

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

Tabelle 4-100: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Endpunkte zum Psoriasis Area and Severity Index (PASI) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene war niedrig. Die Erhebung des Endpunkts erfolgte verblindet. Das ITT-Prinzip wurde bei der Analyse adäquat umgesetzt.

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

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

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

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

Veränderung des PASI Scores von Baseline bis Woche 24

Die Veränderung des PASI Scores von Baseline bis Woche 24 bei Patienten der ITT Population ist in Tabelle 4-101 dargestellt.

Tabelle 4-101: Ergebnisse für die Veränderung des PASI Scores von Baseline bis Woche 24 in RCT IXORA-S mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population)

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

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

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

Anteil der Patienten mit einer PASI-Reduktion in Woche 24

Der Anteil der Patienten der ITT Population mit einer PASI-Reduktion in Woche 24 ist in Tabelle 4-102 dargestellt.

Tabelle 4-102: Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit einer PASI-Reduktion von $\geq 75\%$, $\geq 90\%$ und 100% in Woche 24 in RCT IXORA-S mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population)

Studie Zielgröße Endpunkt	IXE	UST	IXE vs. UST		
	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)	RR [95% KI] p-Wert ^a	OR [95% KI] p-Wert ^a	RD [95% KI] p-Wert ^a
IXORA-S					
Morbidität: Anteil der Patienten mit einer PASI-Reduktion in Woche 24					
PASI 75	124/136 (91,18)	136/166 (81,93)	1,12 [1,02; 1,22] 0,015	2,50 [0,66; 4,34] 0,110	0,10 [0,02; 0,17] 0,009
PASI 90	113/136 (83,09)	98/166 (59,04)	1,42 [1,21; 1,63] < 0,001	3,64 [1,60; 5,67] 0,011	0,25 [0,15; 0,35] < 0,001
PASI 100	67/136 (49,26)	39/166 (23,49)	2,20 [1,46; 2,95] 0,001	3,39 [1,66; 5,11] 06	0,27 [0,16; 0,38] < 0,001
IXE: Ixekizumab; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; OR: Odds Ratio; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; UST: Ustekinumab.					
^a RR, OR, RD und p-Werte wurden mittels logistischer Regression mit Termen für Gewicht, geografische Region und Behandlung bestimmt. Fehlende Daten wurden mittels Non-Responder Imputation (NRI) imputiert.					

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

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

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.

Für die Nutzenbewertung der erwachsenen Population lag nur eine relevante RCT (IXORA-S). Damit entfällt die Durchführung von Metaanalysen. Eine Diskussion zur allgemeinen Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext findet sich in Abschnitt 4.7.2.

4.7.3.2 Nail Psoriasis Severity Index (NAPSI) – RCT

Tabelle 4-103: Operationalisierung von Psoriatische Nagelbeteiligung (NAPSI Score)

Studie	Operationalisierung
IXORA-S	<p>Der Nail Psoriasis Severity Index (NAPSI) ist ein numerisches, verlässliches und objektives Instrument zur Bewertung des Schweregrades einer Nagel-Psoriasis (Nagelmatrix und Nagelbett). In der vorliegenden IXORA-S Studie wurde ausschließlich der Beteiligung der Fingernägel bewertet. Der Wertebereich des NAPSI für die Bewertung der Fingernägel bewegt sich zwischen 0 und 80 Punkten. Ein niedriger Punktwert spiegelt eine geringere Nagelbeteiligung wider. Demzufolge entspricht eine Abnahme der Punktzahl einer Verbesserung des Schweregrades der Fingernagel-Psoriasis.</p> <p>Für weitere Details zum NAPSI Score, siehe Abschnitt 4.7.1.</p> <p>Für weitere Details zum Verzerrungspotenzial, siehe Tabelle 4-104.</p> <p>Der NAPSI wurde gemäß Studienprotokoll zu folgenden Messzeitpunkten bestimmt: Screening (Studientag -35 bis -4 Tage), Baseline (Woche 0; Studientag 1), Woche 2 (Studientag 14 ± 3 Tage), Woche 4 (28 ± 3 Tage), Woche 8 (56 ± 3 Tage), Woche 12 (84 ± 3 Tage), Woche 16 (112 ± 5 Tage), Woche 20 (140 ± 5 Tage), Woche 24 (168 ± 5 Tage), Woche 28 (196 ± 5 Tage), Woche 32 (224 ± 5 Tage), Woche 36 (252 ± 5 Tage), Woche 40 (280 ± 5 Tage), Woche 44 (308 ± 5 Tage), Woche 48 (335 ± 5 Tage), Woche 52 (365 ± 5 Tage) und bei vorzeitiger Beendigung der Studie [5].</p> <p>Folgende Endpunkte werden für Patienten in der Nail Ps Population berichtet:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Veränderung des NAPSI Scores für psoriatische Nagelbeteiligung von Baseline bis Woche 24 • Anteil der Patienten mit Erreichen eines NAPSI Score = 0 für psoriatische Nagelbeteiligung in Woche 24 <p>Die Nail Ps Population wurde definiert als alle Patienten in der ITT Population, die eine Nagelbeteiligung nach klinischem Befund bei Baseline aufwiesen.</p> <p>Die statistische Analyse der kontinuierlichen Variablen erfolgte mittels Kovarianzanalyse (ANCOVA) mit Termen für Baseline, Gewicht, geografische Region und Behandlung. Fehlende Daten wurden mittels mBOCF imputiert.</p> <p>RR, OR, RD und p-Werte für die binäre Variable wurden mittels logistischer Regression mit Termen für Gewicht, geografische Region und Behandlung bestimmt. Fehlende Daten wurden mittels NRI imputiert.</p> <p>Für die Ableitung des Zusatznutzens wurde die Auswertung der mittleren Veränderung des NAPSI Scores für psoriatische Nagelbeteiligung in Woche 24 gegenüber Baseline sowie des Anteils der Patienten mit Erreichen eines NAPSI Score = 0 für psoriatische Nagelbeteiligung in Woche 24 herangezogen.</p>
<p>ANCOVA: Analysis of Covariance; ITT: Intention to Treat; mBOCF: modified Baseline-Observation Carried Forward; NAPSI: Nail Psoriasis Severity Index; NRI: Non-Responder Imputation; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko.</p>	

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

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

Tabelle 4-104: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkte zur psoriatischen Nagelbeteiligung (NAPSI) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

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

Das ITT-Prinzip wurde bei der Analyse adäquat umgesetzt.

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

Die Kriterien zur Ermittlung der psoriatischen Nagelbeteiligung (NAPSI) wurden a priori im CSP definiert.

Das Verzerrungspotenzial für die Endpunkte zur psoriatischen Nagelbeteiligung ermittelt anhand des NAPSI wurde daher insgesamt als niedrig eingestuft.

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

Veränderung des NAPSİ Scores für psoriatische Nagelbeteiligung von Baseline bis Woche 24

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

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

Die Veränderung des NAPSİ Scores für psoriatische Nagelbeteiligung von Baseline bis Woche 24 bei Patienten in der Nail Ps Population ist in Tabelle 4-105 dargestellt.

Tabelle 4-105: Ergebnisse für die Veränderung der psoriatischen Nagelbeteiligung von Baseline bis Woche 24 in RCT IXORA-S mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Nail Ps Population^a)

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

Der mittlere (SD) NAPSİ Score zu Baseline war im IXE- und UST-Arm vergleichbar (28,29 [19,92] bzw. 24,81 [20,03]).

Von Baseline bis Woche 24 zeigte sich in beiden Behandlungsarmen eine Abnahme des mittleren NAPSİ Scores für die psoriatische Nagelbeteiligung gegenüber Baseline: Im IXE-Arm betrug die mittlere (SE) Veränderung -19,92 (1,23) im Vergleich zu -13,22 (1,12) im

UST-Arm. Die mittlere Veränderung war unter Ixekizumab statistisch signifikant größer als unter Ustekinumab (Differenz $\Delta = -6,70$; 95% KI $[-9,56; -3,84]$; $p < 0,001$).

Die Schätzung des Hedges' g ergab $-0,59$ (95% KI $[-0,89; -0,30]$). Da die Spanne des 95% KI den Bereich zwischen $-0,2$ bis $0,2$ nicht überdeckt, liegt ein relevanter Behandlungsarm-Unterschied zugunsten von Ixekizumab vor [4].

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

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

Der Anteil der Patienten in der Nail Ps Population mit Erreichen eines NAPSIScore = 0 in Woche 24 ist in Tabelle 4-106 dargestellt.

Tabelle 4-106: Ergebnisse für den Anteil der Patienten ohne psoriatische Nagelbeteiligung zu Baseline und in Woche 24 in RCT IXORA-S mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Nail Ps Population ^a)

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

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

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

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

Für die Nutzenbewertung der erwachsenen Population lag nur eine relevante RCT (IXORA-S). Damit entfällt die Durchführung von Metaanalysen. Eine Diskussion zur allgemeinen Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext findet sich in Abschnitt 4.7.2.

4.7.3.3 Dermatology Life Quality Index (DLQI) – RCT

Tabelle 4-107: Operationalisierung von krankheitsspezifischer gesundheitsbezogener Lebensqualität (DLQI)

Studie	Operationalisierung
IXORA-S	<p>Der DLQI ist ein krankheitsspezifischer, validierter Patientenfragebogen mit sechs Domänen und nimmt Werte zwischen 0 (keine Beeinträchtigung) und 30 (sehr starke Beeinträchtigung) an.</p> <p>Für weitere Details zum DLQI, siehe Abschnitt 4.7.1.</p> <p>Für weitere Details zum Verzerrungspotenzial, siehe Tabelle 4-108.</p> <p>Der DLQI wurde gemäß Studienprotokoll zu folgenden Messzeitpunkten bestimmt: Baseline (Woche 0; Studientag 1), Woche 2 (Studientag 14 ± 3 Tage), Woche 4 (Studientag 28 ± 3 Tage), Woche 12 (Studientag 84 ± 3 Tage), Woche 24 (Studientag 168 ± 5 Tage), Woche 52 (Studientag 365 ± 5 Tage) und bei vorzeitiger Beendigung der Studie [5].</p> <p>Folgende Endpunkte werden für Patienten in der ITT Population berichtet (unterstützende Endpunkte sind kursiv dargestellt in Abgrenzung zu den Endpunkten, welche für die Zusatznutzenableitung herangezogen wurden):</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Veränderung des DLQI Scores für krankheitsspezifische gesundheitsbezogene Lebensqualität von Baseline bis Woche 24.</i> • Anteil der Patienten mit nicht oder kaum beeinträchtigter krankheitsspezifischer gesundheitsbezogener Lebensqualität (DLQI 0 oder 1) in Woche 24. <p>Die statistische Analyse der kontinuierlichen Variable erfolgte mittels einer Kovarianzanalyse (ANCOVA), mit Termen für Baseline, Gewicht, geografische Region und Behandlung. Fehlende Daten wurden mittels mBOCF imputiert.</p> <p>RR, OR, RD und p-Werte für die binäre Variable wurden mittels logistischer Regression mit Termen für Gewicht, Region und Behandlung bestimmt. Fehlende Daten wurden mittels NRI imputiert.</p> <p>Für die Ableitung des Zusatznutzens wurde die Auswertung des Anteils der Patienten mit nicht oder kaum beeinträchtigter krankheitsspezifischer gesundheitsbezogener Lebensqualität (DLQI 0 oder 1) in Woche 24 herangezogen.</p>
<p>ANCOVA: Analysis of Covariance; DLQI: Dermatology Life Quality Index; ITT: Intention to Treat; mBOCF: modified Baseline-Observation Carried Forward; NRI: Non-Responder Imputation OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko.</p>	

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

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

Tabelle 4-108: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkte zum DLQI in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

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

Das ITT-Prinzip wurde bei der Analyse adäquat umgesetzt.

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

Die Kriterien zur Ermittlung der krankheitsspezifischen gesundheitsbezogenen Lebensqualität (DLQI) wurden a priori im CSP definiert.

Aufgrund des doppelblinden Studiendesigns wurden die Verzerrungspotenziale für die Endpunkte zur krankheitsspezifischen gesundheitsbezogenen Lebensqualität ermittelt anhand des DLQI als niedrig bewertet.

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

Die Rücklaufquoten des DLQI zu Baseline und in Woche 24 werden für die ITT Population in Tabelle 4-109 dargestellt.

Tabelle 4-109: Ergebnisse für die Rücklaufquote des DLQI zu Baseline und in Woche 24 in RCT IXORA-S mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population)

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

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

Veränderung des DLQI Scores für krankheitsspezifische gesundheitsbezogene Lebensqualität von Baseline bis Woche 24

Die Veränderung des DLQI Scores von Baseline bis Woche 24 für krankheitsspezifische gesundheitsbezogene Lebensqualität bei Patienten in der ITT Population ist in Tabelle 4-110 dargestellt.

Tabelle 4-110: Ergebnisse für die Veränderung des DLQI Scores für krankheitsspezifische gesundheitsbezogene Lebensqualität von Baseline bis Woche 24 in RCT IXORA-S mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population)

Studie Zielgröße Endpunkt	IXE (N = 136)			UST (N = 166)			IXE vs. UST Differenz Δ [95% KI] p-Wert ^a Hedges' g [95% KI]
	Baseline N' MW (SD)	Wo 24 N' MW (SD)	Δ LS Mean (SE) ^a	Baseline N' MW (SD)	Wo 24 N' MW (SD)	Δ LS Mean (SE) ^a	
IXORA-S							
Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Veränderung des DLQI Scores für krankheitsspezifische gesundheitsbezogene Lebensqualität von Baseline bis Woche 24							
DLQI Score – Symptom-spezifische Domänen							

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

Studie Zielgröße Endpunkt	IXE (N = 136)			UST (N = 166)			IXE vs. UST Differenz Δ [95% KI] p-Wert ^a Hedges' g [95% KI]
	Baseline N' MW (SD)	Wo 24 N' MW (SD)	Δ LS Mean (SE) ^a	Baseline N' MW (SD)	Wo 24 N' MW (SD)	Δ LS Mean (SE) ^a	
1. Symptome und Befinden	136 3,81 (1,64)	134 0,90 (1,22)	-2,85 (0,12)	166 3,77 (1,60)	165 1,16 (1,30)	-2,59 (0,11)	-0,26 [-0,54; 0,02] 0,065 -0,19 [-0,41; 0,04]
2. Tägliche Aktivitäten	136 2,24 (1,85)	134 0,34 (0,90)	-1,88 (0,09)	166 2,28 (1,82)	165 0,53 (0,95)	-1,70 (0,08)	-0,18 [-0,38; 0,02] 0,071 -0,18 [-0,41; 0,05]
3. Freizeit	136 1,85 (1,96)	134 0,37 (0,99)	-1,61 (0,09)	166 2,05 (1,95)	165 0,48 (0,97)	-1,42 (0,08)	-0,19 [-0,43; 0,04] 0,111 -0,18 [-0,40; 0,05]
4. Arbeit und Schule	136 0,82 (1,01)	134 0,08 (0,35)	-0,70 (0,05)	166 0,84 (1,02)	165 0,18 (0,56)	-0,61 (0,04)	-0,09 [-0,20; 0,02] 0,097 -0,17 [-0,40; 0,06]
5. Persönliche Beziehungen	136 1,50 (1,82)	134 0,28 (0,95)	-1,46 (0,09)	166 1,92 (1,88)	165 0,44 (1,06)	-1,39 (0,08)	-0,07 [-0,28; 0,15] 0,533 -0,06 [-0,29; 0,16]
6. Behandlung	136 0,92 (1,03)	134 0,06 (0,24)	-1,00 (0,04)	166 1,17 (1,15)	165 0,24 (0,57)	-0,84 (0,04)	-0,16 [-0,27; -0,06] 03 -0,31 [-0,54; -0,08]
DLQI Total Score	136 11,13 (7,18)	134 2,03 (3,73)	-9,42 (0,37)	166 12,01 (7,28)	165 3,02 (4,23)	-8,63 (0,34)	-0,79 [-1,64; 0,07] 0,071 -0,18 [-0,41; 0,04]

DLQI: Dermatology Life Quality Index; IXE: Ixekizumab; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten in der ITT Population; N': Anzahl der Patienten in der Analyse; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; UST: Ustekinumab; Wo: Woche.

^a LS Mean, SE und p-Wert wurden mittels Kovarianzanalyse mit Termen für Baseline, Gewicht, Region und Behandlung bestimmt. Fehlende Daten wurden mittels modified Baseline-Observation Carried Forward (mBOCF) imputiert.

Δ entspricht der mittleren Veränderung gegenüber Baseline; Differenz Δ entspricht dem Behandlungsarm-Unterschied.

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

Von Baseline bis Woche 24 wurden über alle sechs Domänen, wie auch für den DLQI Total Score, Behandlungsarm-Unterschiede in der mittleren Veränderung gegenüber Baseline zugunsten von Ixekizumab im Vergleich zu Ustekinumab beobachtet. Der Unterschied zwischen den beiden Armen war für die Domäne Behandlung statistisch signifikant (Differenz $\Delta = -0,16$; 95% KI [-0,27; -0,06]; $p = 0,03$).

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

Der Anteil der Patienten in der ITT Population mit nicht oder kaum beeinträchtigtter krankheitsspezifischer Lebensqualität (DLQI 0 oder 1) zu Baseline und in Woche 24 ist in Tabelle 4-111 dargestellt.

Tabelle 4-111: Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit nicht oder kaum beeinträchtigtter krankheitsspezifischer gesundheitsbezogener Lebensqualität (DLQI) zu Baseline und in Woche 24 in RCT IXORA-S mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population)

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

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

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

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

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

Für die Nutzenbewertung der erwachsenen Population lag nur eine relevante RCT (IXORA-S). Damit entfällt die Durchführung von Metaanalysen. Eine Diskussion zur allgemeinen Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext findet sich in Abschnitt 4.7.2.

4.7.3.4 Sicherheit – RCT

Tabelle 4-112: Operationalisierung von unerwünschten Ereignissen und AESI

Studie	Operationalisierung
IXORA-S	<p>Die unerwünschten Ereignisse wurden klassifiziert gemäß der MedDRA Version 19.1 oder höher. Für weitere Details bezüglich der Definitionen der Sicherheitsvariablen sowie die Zuordnung der bevorzugten Begriffe (PT) zu den AESI, siehe Abschnitt 4.7.1.</p> <p>Für weitere Details zum Verzerrungspotenzial, siehe Tabelle 4-113.</p> <p>Unerwünschte Ereignisse wurde gemäß Studienprotokoll zu folgenden Messzeitpunkten bestimmt: Screening (Studientag -35 bis -4 Tage), Baseline (Woche 0; Studientag 1), Woche 2 (Studientag 14 ± 3 Tage), Woche 4 (Studientag 28 ± 3 Tage), Woche 8 (Studientag 56 ± 3 Tage), Woche 12 (Studientag 84 ± 3 Tage), Woche 16 (Studientag 112 ± 5 Tage), Woche 20 (Studientag 140 ± 5 Tage), Woche 24 (Studientag 168 ± 5 Tage), Woche 28 (Studientag 196 ± 5 Tage), Woche 32 (Studientag 224 ± 5 Tage), Woche 36 (Studientag 252 ± 5 Tage), Woche 40 (Studientag 280 ± 5 Tage), Woche 44 (Studientag 308 ± 5 Tage), Woche 48 (Studientag 335 ± 5 Tage), Woche 52 (Studientag 365 ± 5 Tage), bei vorzeitiger Beendigung der Studie, letzte Visite + 4 Wochen (± 4 Tage), letzte Visite + 12 Wochen (± 4 Tage) und letzte Visite + 24 Wochen (± 4 Tage) [5].</p> <p>Folgende Endpunkte werden für Patienten in der Safety Population berichtet:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anteil der Patienten mit unerwünschten Ereignissen. • Anteil der Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen. • Anteil der Patienten mit Abbruch der Behandlung wegen unerwünschtem Ereignis. • Anteil der Patienten mit AESI (Inzidenz ≥ 4 Patienten in jeglichem Behandlungsarm) bis Woche 24. <p>Die Angaben zu den Anteilen beziehen sich durchgehend auf Patienten mit mindestens einem Ereignis.</p> <p>Die statistische Analyse zur Ermittlung der RR, OR, RD und p-Werte erfolgte mittels des exakten Tests nach Fisher.</p> <p>Für die Ableitung des Zusatznutzens wurde die Auswertung der Anteile der Patienten mit UE, SUE, Abbruch der Behandlung wegen UE sowie des Anteils der Patienten mit AESI (Inzidenz ≥ 4 Patienten in jeglichem Behandlungsarm) bis Woche 24 herangezogen.</p>
<p>AESI: Adverse Event of Special Interest; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Affairs; NRI: Non-Responder Imputation; OR: Odds Ratio; PT: bevorzugter Begriff (Preferred Term); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis.</p>	

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

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

Tabelle 4-113: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkte zur Sicherheit in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

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

Das ITT-Prinzip wurde bei der Analyse adäquat umgesetzt.

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

Die Untersuchung der Sicherheitsvariablen wurde a priori im CSP definiert.

Die Verzerrungspotenziale für die Endpunkte zur Sicherheit wurden daher insgesamt als niedrig eingestuft.

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

Die Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit (S)UE und AESI sind in den beiden folgenden Abschnitten separat dargestellt.

Anteil der Patienten mit unerwünschten Ereignissen bis Woche 24

Der Anteil der Patienten in der Safety Population mit jeglichen (S)UE bis Woche 24 ist in Tabelle 4-114 dargestellt.

Tabelle 4-114: Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit unerwünschten Ereignissen bis Woche 24 in RCT IXORA-S mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety Population)

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

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

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

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum

einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Für die Nutzenbewertung der erwachsenen Population lag nur eine relevante RCT (IXORA-S). Damit entfällt die Durchführung von Metaanalysen. Eine Diskussion zur allgemeinen Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext findet sich in Abschnitt 4.7.2.

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (AESI) – RCT

Der Anteil der Patienten mit AESI (Inzidenz ≥ 4 Patienten in jeglichem Behandlungsarm) bis Woche 24 ist in Tabelle 4-115 dargestellt.

Tabelle 4-115: Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit AESI (Inzidenz ≥ 4 Patienten in jeglichem Behandlungsarm) bis Woche 24 in RCT IXORA-S mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety Population)

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

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

Bis auf Reaktionen an der Injektionsstelle trat bei keinem der sonstigen prädefinierten AESI jeglichen Grads ein statistisch signifikanter Behandlungsarm-Unterschied auf (Reaktionen an der Injektionsstelle: Ixekizumab vs. Ustekinumab: RR = 24,59; 95% KI [3,34; 180,90], $p < 0,01$). Im IXE-Arm handelte es sich bei den Reaktionen an der Injektionsstelle vorwiegend um milde Reaktionen in Form von leichten Rötungen oder leichten lokalen Schwellungen. Bei keinem Patienten im IXE-Arm und bei einem Patienten im UST-Arm (0,60%) traten schwere Reaktionen an der Injektionsstelle auf.

Abbildung 4-26 zeigt die Häufigkeit des Auftretens von Reaktionen an der Injektionsstelle jeglichen Grades über die Zeit.

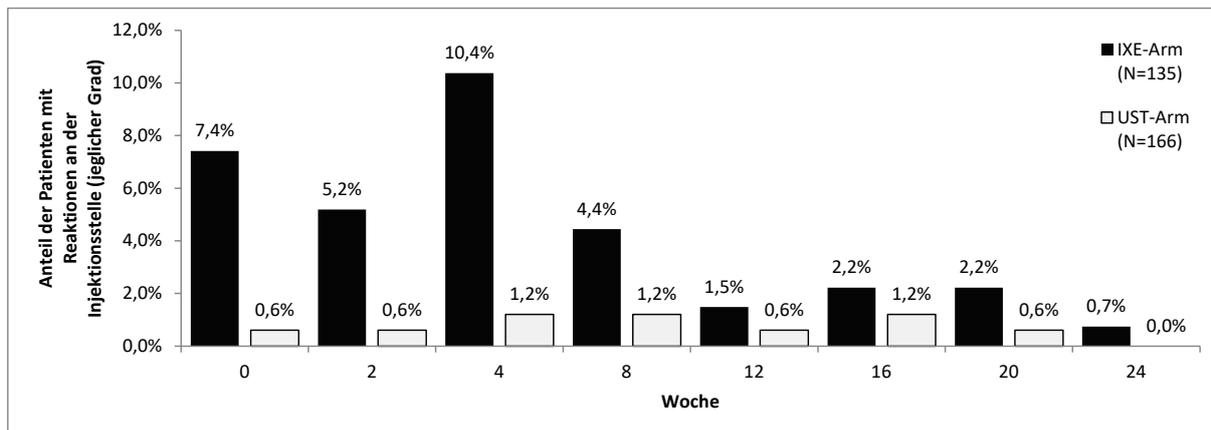


Abbildung 4-26: Zeitverlauf der Häufigkeit des Auftretens von Reaktionen an der Injektionsstelle jeglichen Grades in der IXORA-S Studie bis Woche 24.

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

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

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

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

Für die Nutzenbewertung der erwachsenen Population lag nur eine relevante RCT (IXORA-S). Damit entfällt die Durchführung von Metaanalysen. Eine Diskussion zur allgemeinen Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext findet sich in Abschnitt 4.7.2.

Anhang 4-H: Zusätzliche Studiendaten der Studie IXORA-PEDS zu Woche 12**4.8 Auswertungen zum Endpunkt „Binäre Fragen zur Psoriasislokalisation“**

Im Abschnitt 4.8 werden die Daten des Endpunktes „Binäre Fragen zur Psoriasislokalisation“ ergänzend dargestellt.

4.8.1 Binäre Fragen zur Psoriasislokalisation

Tabelle 4-116: Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit Erreichen einer Erscheinungsfreiheit im Gesicht in Woche 12 in RCT IXORA-PEDS mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ETN-Face Ps Population^a)

Studie Zielgröße Endpunkt	IXE	ETN	IXE vs. ETN		
	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)	RR [95% KI] ^b	OR [95% KI] ^b p-Wert ^b	RD [95% KI] ^b
IXORA-PEDS					
Morbidität: Anteil der Patienten mit Erreichen einer Erscheinungsfreiheit im Gesicht in Woche 12					
Erreichen einer Erscheinungs- freiheit im Gesicht	4/23 (17,4)	8/21 (38,1)	0,46 [0,16; 1,30]	0,34 [0,06; 1,65] 0,179	-20,7 [-47,6; 6,6]
Abkürzungen: ETN: Etanercept; IXE: Ixekizumab; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; OR: Odds Ratio; Pat.: Patienten; Ps: Psoriasis; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; vs.: versus.					
^a Die ETN-Face Ps Population wurde definiert als alle Patienten in der ETN-ITT Population, die eine sichtbare Psoriasis in Gesicht bei Baseline aufwiesen.					
^b Vergleich der Behandlungsgruppen mittels Fisher's Exact Test. Die Berechnung von RR, OR, sowie RD und den dazugehörigen 95%-Konfidenzintervallen erfolgte unadjustiert. Weitere Details siehe Abschnitt 4.2.5.2.					

Tabelle 4-117: Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit Erreichen einer Erscheinungsfreiheit im Achselbereich in Woche 12 in RCT IXORA-PEDS mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ETN-Axilla Ps Population^a)

Studie Zielgröße Endpunkt	IXE	ETN	IXE vs. ETN		
	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)	RR [95% KI] ^b	OR [95% KI] ^b p-Wert ^b	RD [95% KI] ^b
IXORA-PEDS					
Morbidität: Anteil der Patienten mit Erreichen einer Erscheinungsfreiheit im Achselbereich in Woche 12					
Erreichen einer Erscheinungs- freiheit im Achselbereich	1/12 (8,3)	1/5 (20)	0,42 [0,03; 5,43]	0,36 [0; 35,62] 0,515	-11,7 [-61,2; 25,9]
<p>Abkürzungen: ETN: Etanercept; IXE: Ixekizumab; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; OR: Odds Ratio; Pat.: Patienten; Ps: Psoriasis; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; vs.: versus.</p> <p>^a Die ETN-Axilla Ps Population wurde definiert als alle Patienten in der ETN-ITT Population, die eine sichtbare Psoriasis im Achselbereich bei Baseline aufwiesen.</p> <p>^b Vergleich der Behandlungsgruppen mittels Fisher's Exact Test. Die Berechnung von RR, OR, sowie RD und den dazugehörigen 95%-Konfidenzintervallen erfolgte unadjustiert. Weitere Details siehe Abschnitt 4.2.5.2.</p>					

Tabelle 4-118: Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit Erreichen einer Erscheinungsfreiheit im Genitalbereich in Woche 12 in RCT IXORA-PEDS mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ETN-Genitals Ps Populationa)

Studie Zielgröße Endpunkt	IXE	ETN	IXE vs. ETN		
	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)	RR [95% KI] ^b	OR [95% KI] ^b p-Wert ^b	RD [95% KI] ^b
IXORA-PEDS					
Morbidität: Anteil der Patienten mit Erreichen einer Erscheinungsfreiheit im Genitalbereich in Woche 12					
Erreichen einer Erscheinungs- freiheit im Genitalbereich	1/13 (7,7)	1/8 (12,5)	0,62 [0,04; 8,52]	0,58 [0,01; 52,27] >0,999	-4,8 [-45,4; 27,2]
Abkürzungen: ETN: Etanercept; IXE: Ixekizumab; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; OR: Odds Ratio; Pat.: Patienten; Ps: Psoriasis; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; vs.: versus.					
^a Die ETN-Genitals Ps Population wurde definiert als alle Patienten in der ETN-ITT Population, die eine sichtbare Psoriasis im Genitalbereich bei Baseline aufwiesen.					
^b Vergleich der Behandlungsgruppen mittels Fisher's Exact Test. Die Berechnung von RR, OR, sowie RD und den dazugehörigen 95%-Konfidenzintervallen erfolgte unadjustiert. Weitere Details siehe Abschnitt 4.2.5.2.					

Tabelle 4-119: Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit Erreichen einer Erscheinungsfreiheit im Perianalbereich in Woche 12 in RCT IXORA-PEDS mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ETN-Perianal Region Ps Population^a)

Studie Zielgröße Endpunkt	IXE	ETN	IXE vs. ETN		
	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)	RR [95% KI] ^b	OR [95% KI] ^b p-Wert ^b	RD [95% KI] ^b
IXORA-PEDS					
Morbidität: Anteil der Patienten mit Erreichen einer Erscheinungsfreiheit im Perianalbereich in Woche 12					
Erreichen einer Erscheinungs- freiheit im Perianalbereich	0/9 (0)	2/8 (25,0)	0,18 [0,01; 3,23]	0,14 [0,01; 3,34] 0,206	-25,0 [-65,1; 12,5]
Abkürzungen: ETN: Etanercept; IXE: Ixekizumab; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; OR: Odds Ratio; Pat.: Patienten; Ps: Psoriasis; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; vs.: versus.					
^a Die ETN-Perianal Region Ps Population wurde definiert als alle Patienten in der ETN-ITT Population, die eine sichtbare Psoriasis im Perianalbereich bei Baseline aufwiesen.					
^b Vergleich der Behandlungsgruppen mittels Fisher's Exact Test. Die Berechnung von RR, OR, sowie RD und den dazugehörigen 95%-Konfidenzintervallen erfolgte unadjustiert. Weitere Details siehe Abschnitt 4.2.5.2.					

Anhang 4-I: Studiendaten der adjustierten Population der Studie IXORA-S

In Abschnitt 4.9 wird ergänzend zu den Daten in Abschnitt 4.3.2.3.3 der statistische Vergleich der adjustierten IXORA-S Populationen dargestellt.

4.9 Relevante Endpunkte**4.9.1 Psoriasis Area and Severity Index (PASI)**

Tabelle 4-120: Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit einer PASI-Reduktion von $\geq 75\%$, $\geq 90\%$ und 100% in Woche 24 aus RCT IXORA-S mit dem zu bewertenden Arzneimittel (adjustierte IXORA-S Population^a)

Studie Zielgröße Endpunkt	IXE	UST	IXE vs. UST		
	Pat. mit Ereignis n/N (%) [95% KI] ^b	Pat. mit Ereignis n/N (%) [95% KI] ^b	RR [95% KI] ^b	OR [95% KI] ^b p-Wert ^c	RD [95% KI] ^b
IXORA-S					
Morbidität: Anteil der Patienten mit PASI-Reduktion in Woche 24					
PASI 75	96/105 (91,4) [86,07; 96,78]	111/131 (84,7) [78,57; 90,89]	1,08 [0,98; 1,18]	1,92 [0,84; 4,42] 0,162	0,07 [-0,01; 0,15]
PASI 90	88/105 (83,8) [76,76; 90,86]	80/131 (61,1) [52,72; 69,42]	1,37 [1,17; 1,61]	3,30 [1,76; 6,18] < 0,001	0,23 [0,12; 0,34]
PASI 100	56/105 (53,3) [43,79; 62,88]	33/131 (25,2) [17,76; 32,62]	2,12 [1,50; 2,99]	3,39 [1,96; 5,88] < 0,001	0,28 [0,16; 0,40]

Abkürzungen: IXE: Ixekizumab; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; OR: Odds Ratio; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; UST: Ustekinumab; vs.: versus.

^a Die adjustierte IXORA-S Population der Studie IXORA-S beinhaltet Patienten mit einem PASI Score ≥ 12 UND sPGA ≥ 3 , UND $\geq 10\%$ betroffener Körperoberfläche zu Baseline, die zuvor nicht mit Etanercept behandelt wurden.

^b Asymptotisches Konfidenzintervall.

^c p-Wert wurde mittels Fisher's Exact Test bestimmt.

4.9.2 Nail Psoriasis Severity Index (NAPSI)

Tabelle 4-121: Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit einem NAPSI Score von 0 für psoriatische Nagelbeteiligung in Woche 24 aus RCT IXORA-S mit dem zu bewertenden Arzneimittel (adjustierte IXORA-S Population [NAPSI Population]^a)

Studie Zielgröße Endpunkt	IXE	UST	IXE vs. UST		
	Pat. mit Ereignis n/N (%) [95% KI] ^b	Pat. mit Ereignis n/N (%) [95% KI] ^b	RR [95% KI] ^b	OR [95% KI] ^b	RD [95% KI] ^b
IXORA-S					
Morbidität: Anteil der Patienten mit einem NAPSI Score von 0 für psoriatische Nagelbeteiligung in Woche 24					
NAPSI Score von 0	28/62 (45,2) [32,77; 57,55]	22/85 (25,9) [16,57; 35,19]	1,74 [1,11; 2,74]	2,36 [1,17; 4,73]	0,19 [0,04; 0,35]
p-Wert ^c					
Abkürzungen: IXE: Ixekizumab; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NAPSI: Nail Psoriasis Severity Index; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; UST: Ustekinumab; vs.: versus.					
^a Die adjustierte IXORA-S Population [NAPSI Population] der Studie IXORA-S beinhaltet Patienten mit einem PASI Score ≥ 12 UND sPGA ≥ 3 , UND $\geq 10\%$ betroffener Körperoberfläche zu Baseline, die zuvor nicht mit Etanercept behandelt wurden und eine Nagelbeteiligung zu Baseline aufwiesen.					
^b Asymptotisches Konfidenzintervall.					
^c p-Wert wurde mittels Fisher's Exact Test bestimmt.					

4.9.3 Dermatology Life Quality Index (DLQI)

Tabelle 4-122: Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit nicht oder kaum beeinträchtigter krankheitsspezifischer gesundheitsbezogener Lebensqualität (DLQI Score von 0 oder 1) in Woche 24 aus RCT IXORA-S mit dem zu bewertenden Arzneimittel (adjustierte IXORA-S Population^a)

Studie Zielgröße Endpunkt	IXE	UST	IXE vs. UST		
	Pat. mit Ereignis n/N (%) [95% KI] ^b	Pat. mit Ereignis n/N (%) [95% KI] ^b	RR [95% KI] ^b	OR [95% KI] ^b p-Wert ^c	RD [95% KI] ^b
IXORA-S					
Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Anteil der Patienten mit nicht oder kaum beeinträchtigter krankheitsspezifischer gesundheitsbezogener Lebensqualität (DLQI Score von 0 oder 1) in Woche 24					
DLQI Score von 0 oder 1	69/105 (65,7) [56,64; 74,79]	72/131 (55,0) [46,44; 63,48]	1,20 [0,97; 1,47]	1,57 [0,92; 2,67] 0,109	0,11 [-0,02; 0,23]
Abkürzungen: DLQI: Dermatology Life Quality Index; IXE: Ixekizumab; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; UST: Ustekinumab; vs.: versus.					
^a Die adjustierte IXORA-S Population der Studie IXORA-S beinhaltet Patienten mit einem PASI Score ≥ 12 UND sPGA ≥ 3 , UND $\geq 10\%$ betroffener Körperoberfläche zu Baseline, die zuvor nicht mit Etanercept behandelt wurden.					
^b Asymptotisches Konfidenzintervall.					
^c p-Wert wurde mittels Fisher's Exact Test bestimmt.					

4.9.4 Sicherheit

Tabelle 4-123: Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit unerwünschten Ereignissen bis Woche 24 aus RCT IXORA-S mit dem zu bewertenden Arzneimittel (adjustierte IXORA-S Population^a)

Studie Zielgröße Endpunkt	IXE	UST	IXE vs. UST		
	Pat. mit Ereignis n/N (%) [95% KI] ^b	Pat. mit Ereignis n/N (%) [95% KI] ^b	RR [95% KI] ^b	OR [95% KI] ^b p-Wert ^c	RD [95% KI] ^b
IXORA-S					
Sicherheit: Anteil der Patienten mit unerwünschten Ereignissen bis Woche 24					
UE	72/105 (68,6) [59,69; 77,45]	98/131 (74,8) [67,38; 82,24]	0,92 [0,78; 1,08]	0,73 [0,42; 1,30] 0,310	-0,06 [-0,18; 0,05]
leicht	33/105 (31,4) [22,55; 40,31]	46/131 (35,1) [26,94; 43,29]			
moderat	33/105 (31,4) [22,55; 40,31]	43/131 (32,8) [24,78; 40,87]			
schwer	6/105 (5,7) [1,27; 10,15]	9/131 (6,9) [2,54; 11,20]			
SUE	3/105 (2,9) [0,00; 6,04]	4/131 (3,1) [0,11; 6,00]	0,94 [0,21; 4,09]	0,93 [0,20; 4,27] > 0,999	-0,00 [-0,05; 0,04]
Therapieabbruch aufgrund von UE	2/105 (1,9) [0,00; 4,52]	1/131 (0,8) [0,00; 2,25]	2,50 [0,23; 27,14]	2,52 [0,23; 28,23] 0,587	0,01 [-0,02; 0,04]
Abkürzungen: IXE: Ixekizumab; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; vs.: versus.					
^a Die adjustierte IXORA-S Population der Studie IXORA-S beinhaltet Patienten mit einem PASI Score ≥ 12 UND sPGA ≥ 3 , UND $\geq 10\%$ betroffener Körperoberfläche zu Baseline, die zuvor nicht mit Etanercept behandelt wurden.					
^b Asymptotisches Konfidenzintervall.					
^c p-Wert wurde mittels Fisher's Exact Test bestimmt.					

Tabelle 4-124: Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit AESI bis Woche 24 aus RCT IXORA-S mit dem zu bewertenden Arzneimittel (adjustierte IXORA-S Population^a)

Studie Zielgröße Endpunkt	IXE	UST	IXE vs. UST		
	Pat. mit Ereignis n/N (%) [95% KI] ^b	Pat. mit Ereignis n/N (%) [95% KI] ^b	RR [95% KI] ^b	OR [95% KI] ^b p-Wert ^c	RD [95% KI] ^b
IXORA-S					
Sicherheit: Anteil der Patienten mit AESI bis Woche 24					
Infektionen					
Gesamtrate	45/105 (42,9) [33,39; 52,32]	67/131 (51,2) [42,59; 59,70]	0,84 [0,64; 1,11]	0,72 [0,43; 1,20] 0,238	-0,08 [-0,21; 0,04]
leicht	26/105 (24,8) [16,51; 33,02]	43/131 (32,8) [24,78; 40,87]			
moderat	16/105 (15,2) [8,36; 22,11]	24/131 (18,3) [11,70; 24,94]			
schwer	3/105 (2,9) [0,00; 6,04]	0/131 (0) -			
Reaktionen an der Injektionsstelle					
Gesamtrate	13/105 (12,4) [6,08; 18,68]	1/131 (0,8) [0,00; 2,25]	16,22 [2,16; 121,98]	18,37 [2,36; 142,89] < 0,001	0,12 [0,05; 0,18]
leicht	9/105 (8,6) [3,22; 13,93]	0/131 (0) -			
moderat	4/105 (3,8) [0,15; 7,47]	0/131 (0) -			
schwer	0/105 (0) -	1/131 (0,8) [0,00; 2,25]			
Abkürzungen: AESI: Adverse event of special interest; IXE: Ixekizumab; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; RD: Risikodifferenz; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; UST: Ustekinumab; vs.: versus.					
^a Die adjustierte IXORA-S Population der Studie IXORA-S beinhaltet Patienten mit einem PASI Score ≥ 12 UND sPGA ≥ 3 , UND $\geq 10\%$ betroffener Körperoberfläche zu Baseline, die zuvor nicht mit Etanercept behandelt wurden.					
^b Asymptotisches Konfidenzintervall.					
^c p-Wert wurde mittels Fisher's Exact Test bestimmt.					

Anhang 4-J: Subgruppenanalysen der Studie IXORA-PEDS zu Woche 12

4.10 Subgruppenanalysen

4.10.1 Subgruppen des Endpunktes PASI zu Woche 12

PASI 75, PASI 90 and PASI 100 Response Rates at Week 12 (NRI)
 By Demographic, Geographic Region, Baseline Disease Severity, Previous Psoriasis Therapy,
 Duration of Disease Subgroup
 Intent to Treat Population in Etanercept (ETN) Approved Countries
 IIF-MC-RHCD - Double-Blind Treatment Period

Page 1 of 82
 11:16 06JAN2020
 PDPM

Parameter: PASI 75 Responder
 Subgroup: Gender: Male, Female

	PBO (N=19)	ETN (N=30)	IXEQ4W (N=38)	Total (N=87)
Type 3 Analysis of Effects at Week 12 (Visit 7) [1]				
Treatment (p-value)				0.001
Gender (p-value)				0.590
Treatment*Gender (p-value)				0.295

Abbreviations: ETN = Etanercept; IXEQ4W = Ixekizumab Q4W; PBO = Placebo; CI = confidence interval; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; NRI = nonresponder imputation; Ns = number of patients in each subgroup.

See complete footnote on last page of the output.

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

PASI 75, PASI 90 and PASI 100 Response Rates at Week 12 (NRI)
 By Demographic, Geographic Region, Baseline Disease Severity, Previous Psoriasis Therapy,
 Duration of Disease Subgroup
 Intent to Treat Population in Etanercept (ETN) Approved Countries
 I1F-MC-RHCD - Double-Blind Treatment Period

Page 2 of 82
 11:16 06JAN2020
 PDPM

Parameter: PASI 75 Responder
 Subgroup: Gender: Male, Female

	PBO (N=19)	ETN (N=30)	IXEQ4W (N=38)	Total (N=87)
Gender: Male (Ns)	9	12	20	41
Response at Week 12 (Visit 7) (NRI) [2]	1 (11.1)	7 (58.3)	18 (90.0)	26 (63.4)
95% CI [3]	(0.0, 31.6)	(30.4, 86.2)	(76.9, 100.0)	(48.7, 78.2)
Risk Difference (95% CI) vs. PBO [4]		47.22 (2.70, 78.80)	78.89 (39.99, 95.14)	
Relative Risk (95% CI) vs. PBO [4,5]		5.25 (0.78, 35.41)	8.10 (1.27, 51.70)	
Odds Ratio (95% CI) vs. PBO [4,5]		11.20 (0.86, 566.24)	72.00 (4.42, >999)	
p-value vs. PBO [4]		0.067	<0.001	
Risk Difference (95% CI) vs. ETN [4]			31.67 (-1.53, 62.76)	
Relative Risk (95% CI) vs. ETN [4,5]			1.54 (0.94, 2.54)	
Odds Ratio (95% CI) vs. ETN [4,5]			6.43 (0.77, 77.30)	
p-value vs. ETN [4]			0.073	

Abbreviations: ETN = Etanercept; IXEQ4W = Ixekizumab Q4W; PBO = Placebo; CI = confidence interval; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; NRI = nonresponder imputation; Ns = number of patients in each subgroup.

See complete footnote on last page of the output.

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

PASI 75, PASI 90 and PASI 100 Response Rates at Week 12 (NRI)
 By Demographic, Geographic Region, Baseline Disease Severity, Previous Psoriasis Therapy,
 Duration of Disease Subgroup
 Intent to Treat Population in Etanercept (ETN) Approved Countries
 I1F-MC-RHCD - Double-Blind Treatment Period

Page 3 of 82
 11:16 06JAN2020
 PDPM

Parameter: PASI 75 Responder
 Subgroup: Gender: Male, Female

	PBO (N=19)	ETN (N=30)	IXEQ4W (N=38)	Total (N=87)
Gender: Female (Ns)	10	18	18	46
Response at Week 12 (Visit 7) (NRI) [2]	4 (40.0)	12 (66.7)	14 (77.8)	30 (65.2)
95% CI [3]	(9.6, 70.4)	(44.9, 88.4)	(58.6, 97.0)	(51.5, 79.0)
Risk Difference (95% CI) vs. PBO [4]		26.67 (-14.41, 61.06)	37.78 (-1.23, 69.72)	
Relative Risk (95% CI) vs. PBO [4,5]		1.67 (0.73, 3.81)	1.94 (0.88, 4.32)	
Odds Ratio (95% CI) vs. PBO [4,5]		3.00 (0.47, 20.14)	5.25 (0.74, 39.02)	
p-value vs. PBO [4]		0.243	0.097	
Risk Difference (95% CI) vs. ETN [4]			11.11 (-19.35, 40.42)	
Relative Risk (95% CI) vs. ETN [4,5]			1.17 (0.77, 1.76)	
Odds Ratio (95% CI) vs. ETN [4,5]			1.75 (0.32, 10.43)	
p-value vs. ETN [4]			0.711	

Abbreviations: ETN = Etanercept; IXEQ4W = Ixekizumab Q4W; PBO = Placebo; CI = confidence interval; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; NRI = nonresponder imputation; Ns = number of patients in each subgroup.

See complete footnote on last page of the output.

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

PASI 75, PASI 90 and PASI 100 Response Rates at Week 12 (NRI)
 By Demographic, Geographic Region, Baseline Disease Severity, Previous Psoriasis Therapy,
 Duration of Disease Subgroup
 Intent to Treat Population in Etanercept (ETN) Approved Countries
 I1F-MC-RHCD - Double-Blind Treatment Period

Page 4 of 82
 11:16 06JAN2020
 PDPM

Parameter: PASI 75 Responder
 Subgroup: Age Group (years): <12, >=12

	PBO (N=19)	ETN (N=30)	IXEQ4W (N=38)	Total (N=87)
Type 3 Analysis of Effects at Week 12 (Visit 7) [1]				
Treatment (p-value)				0.004
Age Group (years) (p-value)				0.102
Treatment*Age Group (years) (p-value)				0.582

Abbreviations: ETN = Etanercept; IXEQ4W = Ixekizumab Q4W; PBO = Placebo; CI = confidence interval; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; NRI = nonresponder imputation; Ns = number of patients in each subgroup.

See complete footnote on last page of the output.

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

PASI 75, PASI 90 and PASI 100 Response Rates at Week 12 (NRI)
 By Demographic, Geographic Region, Baseline Disease Severity, Previous Psoriasis Therapy,
 Duration of Disease Subgroup
 Intent to Treat Population in Etanercept (ETN) Approved Countries
 I1F-MC-RHCD - Double-Blind Treatment Period

Page 5 of 82
 11:16 06JAN2020
 PDPM

Parameter: PASI 75 Responder
 Subgroup: Age Group (years): <12, >=12

	PBO (N=19)	ETN (N=30)	IXEQ4W (N=38)	Total (N=87)
Age Group (years): <12 (Ns)	5	6	10	21
Response at Week 12 (Visit 7) (NRI) [2]	2 (40.0)	6 (100.0)	9 (90.0)	17 (81.0)
95% CI [3]	(0.0, 82.9)	(100.0, 100.0)	(71.4, 100.0)	(64.2, 97.7)
Risk Difference (95% CI) vs. PBO [4]		60.00 (2.23, 94.70)	50.00 (-5.99, 87.68)	
Relative Risk (95% CI) vs. PBO [4,5]		2.50 (0.85, 7.31)	2.25 (0.75, 6.71)	
Odds Ratio (95% CI) vs. PBO [4,5]		18.20 (0.67, 494.80)	13.50 (0.55, 784.48)	
p-value vs. PBO [4]		0.061	0.077	
Risk Difference (95% CI) vs. ETN [4]			-10.00 (-45.60, 35.76)	
Relative Risk (95% CI) vs. ETN [4,5]			0.90 (0.73, 1.11)	
Odds Ratio (95% CI) vs. ETN [4,5]			0.00 (0.00, 31.67)	
p-value vs. ETN [4]			>0.999	

Abbreviations: ETN = Etanercept; IXEQ4W = Ixekizumab Q4W; PBO = Placebo; CI = confidence interval; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; NRI = nonresponder imputation; Ns = number of patients in each subgroup.

See complete footnote on last page of the output.

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

PASI 75, PASI 90 and PASI 100 Response Rates at Week 12 (NRI)
By Demographic, Geographic Region, Baseline Disease Severity, Previous Psoriasis Therapy,
Duration of Disease Subgroup
Intent to Treat Population in Etanercept (ETN) Approved Countries
I1F-MC-RHCD - Double-Blind Treatment Period

Page 6 of 82
11:16 06JAN2020
PDPM

Parameter: PASI 75 Responder
Subgroup: Age Group (years): <12, >=12

	PBO (N=19)	ETN (N=30)	IXEQ4W (N=38)	Total (N=87)
Age Group (years): >=12 (Ns)	14	24	28	66
Response at Week 12 (Visit 7) (NRI) [2]	3 (21.4)	13 (54.2)	23 (82.1)	39 (59.1)
95% CI [3]	(0.0, 42.9)	(34.2, 74.1)	(68.0, 96.3)	(47.2, 71.0)
Risk Difference (95% CI) vs. PBO [4]		32.74 (-1.44, 59.41)	60.71 (28.81, 82.32)	
Relative Risk (95% CI) vs. PBO [4,5]		2.53 (0.87, 7.36)	3.83 (1.39, 10.61)	
Odds Ratio (95% CI) vs. PBO [4,5]		4.33 (0.81, 29.25)	16.87 (2.79, 119.58)	
p-value vs. PBO [4]		0.088	<0.001	
Risk Difference (95% CI) vs. ETN [4]			27.98 (1.52, 52.35)	
Relative Risk (95% CI) vs. ETN [4,5]			1.52 (1.01, 2.28)	
Odds Ratio (95% CI) vs. ETN [4,5]			3.89 (0.96, 17.20)	
p-value vs. ETN [4]			0.038	

Abbreviations: ETN = Etanercept; IXEQ4W = Ixekizumab Q4W; PBO = Placebo; CI = confidence interval; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; NRI = nonresponder imputation; Ns = number of patients in each subgroup.

See complete footnote on last page of the output.

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

PASI 75, PASI 90 and PASI 100 Response Rates at Week 12 (NRI)
 By Demographic, Geographic Region, Baseline Disease Severity, Previous Psoriasis Therapy,
 Duration of Disease Subgroup
 Intent to Treat Population in Etanercept (ETN) Approved Countries
 I1F-MC-RHCD - Double-Blind Treatment Period

Page 7 of 82
 11:16 06JAN2020
 PDPM

Parameter: PASI 75 Responder
 Subgroup: Weight Category: <=50 kg, >50 kg

	PBO (N=19)	ETN (N=30)	IXEQ4W (N=38)	Total (N=87)
Type 3 Analysis of Effects at Week 12 (Visit 7) [1]				
Treatment (p-value)				0.003
Weight Category (p-value)				0.055
Treatment*Weight Category (p-value)				0.468

Abbreviations: ETN = Etanercept; IXEQ4W = Ixekizumab Q4W; PBO = Placebo; CI = confidence interval; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; NRI = nonresponder imputation; Ns = number of patients in each subgroup.

See complete footnote on last page of the output.

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

PASI 75, PASI 90 and PASI 100 Response Rates at Week 12 (NRI)
 By Demographic, Geographic Region, Baseline Disease Severity, Previous Psoriasis Therapy,
 Duration of Disease Subgroup
 Intent to Treat Population in Etanercept (ETN) Approved Countries
 I1F-MC-RHCD - Double-Blind Treatment Period

Page 8 of 82
 11:16 06JAN2020
 PDPM

Parameter: PASI 75 Responder
 Subgroup: Weight Category: <=50 kg, >50 kg

	PBO (N=19)	ETN (N=30)	IXEQ4W (N=38)	Total (N=87)
Weight Category: <=50 kg (Ns)	5	8	11	24
Response at Week 12 (Visit 7) (NRI) [2]	2 (40.0)	8 (100.0)	10 (90.9)	20 (83.3)
95% CI [3]	(0.0, 82.9)	(100.0, 100.0)	(73.9, 100.0)	(68.4, 98.2)
Risk Difference (95% CI) vs. PBO [4]		60.00 (8.34, 94.70)	50.91 (-3.88, 88.01)	
Relative Risk (95% CI) vs. PBO [4,5]		2.50 (0.85, 7.31)	2.27 (0.76, 6.76)	
Odds Ratio (95% CI) vs. PBO [4,5]		23.80 (0.89, 633.53)	15.00 (0.62, 862.98)	
p-value vs. PBO [4]		0.035	0.063	
Risk Difference (95% CI) vs. ETN [4]			-9.09 (-41.28, 26.29)	
Relative Risk (95% CI) vs. ETN [4,5]			0.91 (0.75, 1.10)	
Odds Ratio (95% CI) vs. ETN [4,5]			0.00 (0.00, 26.12)	
p-value vs. ETN [4]			>0.999	

Abbreviations: ETN = Etanercept; IXEQ4W = Ixekizumab Q4W; PBO = Placebo; CI = confidence interval; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; NRI = nonresponder imputation; Ns = number of patients in each subgroup.

See complete footnote on last page of the output.

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

PASI 75, PASI 90 and PASI 100 Response Rates at Week 12 (NRI)
 By Demographic, Geographic Region, Baseline Disease Severity, Previous Psoriasis Therapy,
 Duration of Disease Subgroup
 Intent to Treat Population in Etanercept (ETN) Approved Countries
 I1F-MC-RHCD - Double-Blind Treatment Period

Page 9 of 82
 11:16 06JAN2020
 PDPM

Parameter: PASI 75 Responder
 Subgroup: Weight Category: <=50 kg, >50 kg

	PBO (N=19)	ETN (N=30)	IXEQ4W (N=38)	Total (N=87)
Weight Category: >50 kg (Ns)	14	22	27	63
Response at Week 12 (Visit 7) (NRI) [2]	3 (21.4)	11 (50.0)	22 (81.5)	36 (57.1)
95% CI [3]	(0.0, 42.9)	(29.1, 70.9)	(66.8, 96.1)	(44.9, 69.4)
Risk Difference (95% CI) vs. PBO [4]		28.57 (-5.54, 56.30)	60.05 (23.04, 82.33)	
Relative Risk (95% CI) vs. PBO [4,5]		2.33 (0.79, 6.92)	3.80 (1.37, 10.53)	
Odds Ratio (95% CI) vs. PBO [4,5]		3.67 (0.67, 25.25)	16.13 (2.66, 114.73)	
p-value vs. PBO [4]		0.160	<0.001	
Risk Difference (95% CI) vs. ETN [4]			31.48 (3.14, 56.10)	
Relative Risk (95% CI) vs. ETN [4,5]			1.63 (1.03, 2.57)	
Odds Ratio (95% CI) vs. ETN [4,5]			4.40 (1.05, 19.90)	
p-value vs. ETN [4]			0.032	

Abbreviations: ETN = Etanercept; IXEQ4W = Ixekizumab Q4W; PBO = Placebo; CI = confidence interval; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; NRI = nonresponder imputation; Ns = number of patients in each subgroup.

See complete footnote on last page of the output.

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

PASI 75, PASI 90 and PASI 100 Response Rates at Week 12 (NRI)
 By Demographic, Geographic Region, Baseline Disease Severity, Previous Psoriasis Therapy,
 Duration of Disease Subgroup
 Intent to Treat Population in Etanercept (ETN) Approved Countries
 I1F-MC-RHCD - Double-Blind Treatment Period

Page 10 of 82
 11:16 06JAN2020
 PDPM

Parameter: PASI 75 Responder
 Subgroup: Ethnicity: Not Hispanic or Latino, Hispanic or Latino

	PBO (N=19)	ETN (N=30)	IXEQ4W (N=38)	Total (N=87)
Type 3 Analysis of Effects at Week 12 (Visit 7) [1]				
Treatment (p-value)				0.013
Ethnicity (p-value)				0.271
Treatment*Ethnicity (p-value)				0.758

Abbreviations: ETN = Etanercept; IXEQ4W = Ixekizumab Q4W; PBO = Placebo; CI = confidence interval; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; NRI = nonresponder imputation; Ns = number of patients in each subgroup.

See complete footnote on last page of the output.

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

PASI 75, PASI 90 and PASI 100 Response Rates at Week 12 (NRI)
 By Demographic, Geographic Region, Baseline Disease Severity, Previous Psoriasis Therapy,
 Duration of Disease Subgroup
 Intent to Treat Population in Etanercept (ETN) Approved Countries
 I1F-MC-RHCD - Double-Blind Treatment Period

Page 11 of 82
 11:16 06JAN2020
 PDPM

Parameter: PASI 75 Responder
 Subgroup: Ethnicity: Not Hispanic or Latino, Hispanic or Latino

	PBO (N=19)	ETN (N=30)	IXEQ4W (N=38)	Total (N=87)
Ethnicity: Not Hispanic or Latino (Ns)	15	23	30	68
Response at Week 12 (Visit 7) (NRI) [2]	4 (26.7)	13 (56.5)	24 (80.0)	41 (60.3)
95% CI [3]	(4.3, 49.0)	(36.3, 76.8)	(65.7, 94.3)	(48.7, 71.9)
Risk Difference (95% CI) vs. PBO [4]		29.86 (-3.94, 57.50)	53.33 (16.34, 75.99)	
Relative Risk (95% CI) vs. PBO [4,5]		2.12 (0.85, 5.28)	3.00 (1.27, 7.08)	
Odds Ratio (95% CI) vs. PBO [4,5]		3.58 (0.73, 19.61)	11.00 (2.14, 61.84)	
p-value vs. PBO [4]		0.100	<0.001	
Risk Difference (95% CI) vs. ETN [4]			23.48 (-3.43, 48.40)	
Relative Risk (95% CI) vs. ETN [4,5]			1.42 (0.95, 2.11)	
Odds Ratio (95% CI) vs. ETN [4,5]			3.08 (0.78, 12.62)	
p-value vs. ETN [4]			0.079	

Abbreviations: ETN = Etanercept; IXEQ4W = Ixekizumab Q4W; PBO = Placebo; CI = confidence interval; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; NRI = nonresponder imputation; Ns = number of patients in each subgroup.

See complete footnote on last page of the output.

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

PASI 75, PASI 90 and PASI 100 Response Rates at Week 12 (NRI)
 By Demographic, Geographic Region, Baseline Disease Severity, Previous Psoriasis Therapy,
 Duration of Disease Subgroup
 Intent to Treat Population in Etanercept (ETN) Approved Countries
 I1F-MC-RHCD - Double-Blind Treatment Period

Page 12 of 82
 11:16 06JAN2020
 PDPM

Parameter: PASI 75 Responder
 Subgroup: Ethnicity: Not Hispanic or Latino, Hispanic or Latino

	PBO (N=19)	ETN (N=30)	IXEQ4W (N=38)	Total (N=87)
Ethnicity: Hispanic or Latino (Ns)	4	7	6	17
Response at Week 12 (Visit 7) (NRI) [2]	1 (25.0)	6 (85.7)	6 (100.0)	13 (76.5)
95% CI [3]	(0.0, 67.4)	(59.8, 100.0)	(100.0, 100.0)	(56.3, 96.6)
Risk Difference (95% CI) vs. PBO [4]		60.71 (-9.23, 94.36)	75.00 (8.07, 99.36)	
Relative Risk (95% CI) vs. PBO [4,5]		3.43 (0.61, 19.23)	4.00 (0.73, 21.84)	
Odds Ratio (95% CI) vs. PBO [4,5]		18.00 (0.50, >999)	30.33 (0.96, 959.66)	
p-value vs. PBO [4]		0.088	0.033	
Risk Difference (95% CI) vs. ETN [4]			14.29 (-34.22, 57.86)	
Relative Risk (95% CI) vs. ETN [4,5]			1.17 (0.86, 1.58)	
Odds Ratio (95% CI) vs. ETN [4,5]			3.00 (0.10, 88.13)	
p-value vs. ETN [4]			>0.999	

Abbreviations: ETN = Etanercept; IXEQ4W = Ixekizumab Q4W; PBO = Placebo; CI = confidence interval; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; NRI = nonresponder imputation; Ns = number of patients in each subgroup.

See complete footnote on last page of the output.

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

PASI 75, PASI 90 and PASI 100 Response Rates at Week 12 (NRI)
 By Demographic, Geographic Region, Baseline Disease Severity, Previous Psoriasis Therapy,
 Duration of Disease Subgroup
 Intent to Treat Population in Etanercept (ETN) Approved Countries
 I1F-MC-RHCD - Double-Blind Treatment Period

Page 13 of 82
 11:16 06JAN2020
 PDPM

Parameter: PASI 75 Responder
 Subgroup: Geographic Region: Europe Union, Rest of the World

	PBO (N=19)	ETN (N=30)	IXEQ4W (N=38)	Total (N=87)
Type 3 Analysis of Effects at Week 12 (Visit 7) [1]				
Treatment (p-value)				0.003
Geographic Region (p-value)				0.227
Treatment*Geographic Region (p-value)				0.341

Abbreviations: ETN = Etanercept; IXEQ4W = Ixekizumab Q4W; PBO = Placebo; CI = confidence interval; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; NRI = nonresponder imputation; Ns = number of patients in each subgroup.

See complete footnote on last page of the output.

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

PASI 75, PASI 90 and PASI 100 Response Rates at Week 12 (NRI)
 By Demographic, Geographic Region, Baseline Disease Severity, Previous Psoriasis Therapy,
 Duration of Disease Subgroup
 Intent to Treat Population in Etanercept (ETN) Approved Countries
 I1F-MC-RHCD - Double-Blind Treatment Period

Page 14 of 82
 11:16 06JAN2020
 PDPM

Parameter: PASI 75 Responder
 Subgroup: Geographic Region: Europe Union, Rest of the World

	PBO (N=19)	ETN (N=30)	IXEQ4W (N=38)	Total (N=87)
Geographic Region: Europe Union (Ns)	13	21	26	60
Response at Week 12 (Visit 7) (NRI) [2]	4 (30.8)	13 (61.9)	24 (92.3)	41 (68.3)
95% CI [3]	(5.7, 55.9)	(41.1, 82.7)	(82.1, 100.0)	(56.6, 80.1)
Risk Difference (95% CI) vs. PBO [4]		31.14 (-4.97, 61.42)	61.54 (30.39, 84.20)	
Relative Risk (95% CI) vs. PBO [4,5]		2.01 (0.83, 4.86)	3.00 (1.32, 6.83)	
Odds Ratio (95% CI) vs. PBO [4,5]		3.66 (0.69, 21.31)	27.00 (3.36, 304.60)	
p-value vs. PBO [4]		0.157	<0.001	
Risk Difference (95% CI) vs. ETN [4]			30.40 (5.79, 54.58)	
Relative Risk (95% CI) vs. ETN [4,5]			1.49 (1.05, 2.12)	
Odds Ratio (95% CI) vs. ETN [4,5]			7.38 (1.17, 77.90)	
p-value vs. ETN [4]			0.028	

Abbreviations: ETN = Etanercept; IXEQ4W = Ixekizumab Q4W; PBO = Placebo; CI = confidence interval; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; NRI = nonresponder imputation; Ns = number of patients in each subgroup.

See complete footnote on last page of the output.

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

PASI 75, PASI 90 and PASI 100 Response Rates at Week 12 (NRI)
 By Demographic, Geographic Region, Baseline Disease Severity, Previous Psoriasis Therapy,
 Duration of Disease Subgroup
 Intent to Treat Population in Etanercept (ETN) Approved Countries
 I1F-MC-RHCD - Double-Blind Treatment Period

Page 15 of 82
 11:16 06JAN2020
 PDPM

Parameter: PASI 75 Responder
 Subgroup: Geographic Region: Europe Union, Rest of the World

	PBO (N=19)	ETN (N=30)	IXEQ4W (N=38)	Total (N=87)
Geographic Region: Rest of the World (Ns)	6	9	12	27
Response at Week 12 (Visit 7) (NRI) [2]	1 (16.7)	6 (66.7)	8 (66.7)	15 (55.6)
95% CI [3]	(0.0, 46.5)	(35.9, 97.5)	(40.0, 93.3)	(36.8, 74.3)
Risk Difference (95% CI) vs. PBO [4]		50.00 (-4.56, 84.28)	50.00 (-6.01, 81.68)	
Relative Risk (95% CI) vs. PBO [4,5]		4.00 (0.63, 25.39)	4.00 (0.64, 25.02)	
Odds Ratio (95% CI) vs. PBO [4,5]		10.00 (0.57, 549.73)	10.00 (0.65, 530.48)	
p-value vs. PBO [4]		0.119	0.131	
Risk Difference (95% CI) vs. ETN [4]			0.00 (-42.50, 42.54)	
Relative Risk (95% CI) vs. ETN [4,5]			1.00 (0.54, 1.84)	
Odds Ratio (95% CI) vs. ETN [4,5]			1.00 (0.10, 8.73)	
p-value vs. ETN [4]			>0.999	

Abbreviations: ETN = Etanercept; IXEQ4W = Ixekizumab Q4W; PBO = Placebo; CI = confidence interval; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; NRI = nonresponder imputation; Ns = number of patients in each subgroup.

See complete footnote on last page of the output.

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

PASI 75, PASI 90 and PASI 100 Response Rates at Week 12 (NRI)
 By Demographic, Geographic Region, Baseline Disease Severity, Previous Psoriasis Therapy,
 Duration of Disease Subgroup
 Intent to Treat Population in Etanercept (ETN) Approved Countries
 I1F-MC-RHCD - Double-Blind Treatment Period

Page 16 of 82
 11:16 06JAN2020
 PDPM

Parameter: PASI 75 Responder
 Subgroup: Baseline PASI category: <20, >=20

	PBO (N=19)	ETN (N=30)	IXEQ4W (N=38)	Total (N=87)
Type 3 Analysis of Effects at Week 12 (Visit 7) [1]				
Treatment (p-value)				0.049
Baseline PASI category (p-value)				0.797
Treatment*Baseline PASI category (p-value)				0.794

Abbreviations: ETN = Etanercept; IXEQ4W = Ixekizumab Q4W; PBO = Placebo; CI = confidence interval; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; NRI = nonresponder imputation; Ns = number of patients in each subgroup.

See complete footnote on last page of the output.

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

PASI 75, PASI 90 and PASI 100 Response Rates at Week 12 (NRI)
 By Demographic, Geographic Region, Baseline Disease Severity, Previous Psoriasis Therapy,
 Duration of Disease Subgroup
 Intent to Treat Population in Etanercept (ETN) Approved Countries
 I1F-MC-RHCD - Double-Blind Treatment Period

Page 17 of 82
 11:16 06JAN2020
 PDPM

Parameter: PASI 75 Responder
 Subgroup: Baseline PASI category: <20, >=20

	PBO (N=19)	ETN (N=30)	IXEQ4W (N=38)	Total (N=87)
Baseline PASI category: <20 (Ns)	3	9	5	17
Response at Week 12 (Visit 7) (NRI) [2]	1 (33.3)	5 (55.6)	4 (80.0)	10 (58.8)
95% CI [3]	(0.0, 86.7)	(23.1, 88.0)	(44.9, 100.0)	(35.4, 82.2)
Risk Difference (95% CI) vs. PBO [4]		22.22 (-45.57, 73.58)	46.67 (-30.13, 92.26)	
Relative Risk (95% CI) vs. PBO [4,5]		1.67 (0.30, 9.16)	2.40 (0.46, 12.61)	
Odds Ratio (95% CI) vs. PBO [4,5]		2.50 (0.09, 176.50)	8.00 (0.16, 586.99)	
p-value vs. PBO [4]		>0.999	0.464	
Risk Difference (95% CI) vs. ETN [4]			24.44 (-34.55, 67.02)	
Relative Risk (95% CI) vs. ETN [4,5]			1.44 (0.69, 2.99)	
Odds Ratio (95% CI) vs. ETN [4,5]			3.20 (0.18, 196.33)	
p-value vs. ETN [4]			0.580	

Abbreviations: ETN = Etanercept; IXEQ4W = Ixekizumab Q4W; PBO = Placebo; CI = confidence interval; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; NRI = nonresponder imputation; Ns = number of patients in each subgroup.

See complete footnote on last page of the output.

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

PASI 75, PASI 90 and PASI 100 Response Rates at Week 12 (NRI)
 By Demographic, Geographic Region, Baseline Disease Severity, Previous Psoriasis Therapy,
 Duration of Disease Subgroup
 Intent to Treat Population in Etanercept (ETN) Approved Countries
 I1F-MC-RHCD - Double-Blind Treatment Period

Page 18 of 82
 11:16 06JAN2020
 PDPM

Parameter: PASI 75 Responder
 Subgroup: Baseline PASI category: <20, >=20

	PBO (N=19)	ETN (N=30)	IXEQ4W (N=38)	Total (N=87)
Baseline PASI category: >=20 (Ns)	16	21	33	70
Response at Week 12 (Visit 7) (NRI) [2]	4 (25.0)	14 (66.7)	28 (84.8)	46 (65.7)
95% CI [3]	(3.8, 46.2)	(46.5, 86.8)	(72.6, 97.1)	(54.6, 76.8)
Risk Difference (95% CI) vs. PBO [4]		41.67 (8.31, 67.79)	59.85 (29.88, 80.41)	
Relative Risk (95% CI) vs. PBO [4,5]		2.67 (1.08, 6.57)	3.39 (1.43, 8.03)	
Odds Ratio (95% CI) vs. PBO [4,5]		6.00 (1.17, 33.95)	16.80 (3.18, 96.86)	
p-value vs. PBO [4]		0.020	<0.001	
Risk Difference (95% CI) vs. ETN [4]			18.18 (-5.54, 42.98)	
Relative Risk (95% CI) vs. ETN [4,5]			1.27 (0.91, 1.78)	
Odds Ratio (95% CI) vs. ETN [4,5]			2.80 (0.62, 13.16)	
p-value vs. ETN [4]			0.180	

Abbreviations: ETN = Etanercept; IXEQ4W = Ixekizumab Q4W; PBO = Placebo; CI = confidence interval; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; NRI = nonresponder imputation; Ns = number of patients in each subgroup.

See complete footnote on last page of the output.

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

PASI 75, PASI 90 and PASI 100 Response Rates at Week 12 (NRI)
 By Demographic, Geographic Region, Baseline Disease Severity, Previous Psoriasis Therapy,
 Duration of Disease Subgroup
 Intent to Treat Population in Etanercept (ETN) Approved Countries
 I1F-MC-RHCD - Double-Blind Treatment Period

Page 19 of 82
 11:16 06JAN2020
 PDPM

Parameter: PASI 75 Responder
 Subgroup: Baseline BSA category: <20%, >=20%

	PBO (N=19)	ETN (N=30)	IXEQ4W (N=38)	Total (N=87)
Type 3 Analysis of Effects at Week 12 (Visit 7) [1]				
Treatment (p-value)				0.062
Baseline BSA category (p-value)				0.362
Treatment*Baseline BSA category (p-value)				0.511

Abbreviations: ETN = Etanercept; IXEQ4W = Ixekizumab Q4W; PBO = Placebo; CI = confidence interval; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; NRI = nonresponder imputation; Ns = number of patients in each subgroup.

See complete footnote on last page of the output.

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

PASI 75, PASI 90 and PASI 100 Response Rates at Week 12 (NRI)
 By Demographic, Geographic Region, Baseline Disease Severity, Previous Psoriasis Therapy,
 Duration of Disease Subgroup
 Intent to Treat Population in Etanercept (ETN) Approved Countries
 I1F-MC-RHCD - Double-Blind Treatment Period

Page 20 of 82
 11:16 06JAN2020
 PDPM

Parameter: PASI 75 Responder
 Subgroup: Baseline BSA category: <20%, >=20%

	PBO (N=19)	ETN (N=30)	IXEQ4W (N=38)	Total (N=87)
Baseline BSA category: <20% (Ns)	3	3	8	14
Response at Week 12 (Visit 7) (NRI) [2]	2 (66.7)	2 (66.7)	7 (87.5)	11 (78.6)
95% CI [3]	(13.3, 100.0)	(13.3, 100.0)	(64.6, 100.0)	(57.1, 100.0)
Risk Difference (95% CI) vs. PBO [4]		0.00 (-76.38, 76.38)	20.83 (-33.89, 80.34)	
Relative Risk (95% CI) vs. PBO [4,5]		1.00 (0.32, 3.10)	1.31 (0.57, 3.05)	
Odds Ratio (95% CI) vs. PBO [4,5]		1.00 (0.01, 117.33)	3.50 (0.03, 313.16)	
p-value vs. PBO [4]		>0.999	0.491	
Risk Difference (95% CI) vs. ETN [4]			20.83 (-33.89, 80.34)	
Relative Risk (95% CI) vs. ETN [4,5]			1.31 (0.57, 3.05)	
Odds Ratio (95% CI) vs. ETN [4,5]			3.50 (0.03, 313.16)	
p-value vs. ETN [4]			0.491	

Abbreviations: ETN = Etanercept; IXEQ4W = Ixekizumab Q4W; PBO = Placebo; CI = confidence interval; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; NRI = nonresponder imputation; Ns = number of patients in each subgroup.

See complete footnote on last page of the output.

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

PASI 75, PASI 90 and PASI 100 Response Rates at Week 12 (NRI)
 By Demographic, Geographic Region, Baseline Disease Severity, Previous Psoriasis Therapy,
 Duration of Disease Subgroup
 Intent to Treat Population in Etanercept (ETN) Approved Countries
 I1F-MC-RHCD - Double-Blind Treatment Period

Page 21 of 82
 11:16 06JAN2020
 PDPM

Parameter: PASI 75 Responder
 Subgroup: Baseline BSA category: <20%, >=20%

	PBO (N=19)	ETN (N=30)	IXEQ4W (N=38)	Total (N=87)
Baseline BSA category: >=20% (Ns)	16	27	30	73
Response at Week 12 (Visit 7) (NRI) [2]	3 (18.8)	17 (63.0)	25 (83.3)	45 (61.6)
95% CI [3]	(0.0, 37.9)	(44.7, 81.2)	(70.0, 96.7)	(50.5, 72.8)
Risk Difference (95% CI) vs. PBO [4]		44.21 (10.47, 67.49)	64.58 (35.43, 83.73)	
Relative Risk (95% CI) vs. PBO [4,5]		3.36 (1.16, 9.69)	4.44 (1.58, 12.48)	
Odds Ratio (95% CI) vs. PBO [4,5]		7.37 (1.44, 47.79)	21.67 (3.70, 149.75)	
p-value vs. PBO [4]		0.010	<0.001	
Risk Difference (95% CI) vs. ETN [4]			20.37 (-3.14, 43.15)	
Relative Risk (95% CI) vs. ETN [4,5]			1.32 (0.95, 1.84)	
Odds Ratio (95% CI) vs. ETN [4,5]			2.94 (0.74, 12.80)	
p-value vs. ETN [4]			0.131	

Abbreviations: ETN = Etanercept; IXEQ4W = Ixekizumab Q4W; PBO = Placebo; CI = confidence interval; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; NRI = nonresponder imputation; Ns = number of patients in each subgroup.

See complete footnote on last page of the output.

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

PASI 75, PASI 90 and PASI 100 Response Rates at Week 12 (NRI)
 By Demographic, Geographic Region, Baseline Disease Severity, Previous Psoriasis Therapy,
 Duration of Disease Subgroup
 Intent to Treat Population in Etanercept (ETN) Approved Countries
 I1F-MC-RHCD - Double-Blind Treatment Period

Page 22 of 82
 11:16 06JAN2020
 PDPM

Parameter: PASI 75 Responder
 Subgroup: Previous Nonbiologic Systemic Therapy: Never used, Ever used

	PBO (N=19)	ETN (N=30)	IXEQ4W (N=38)	Total (N=87)
Type 3 Analysis of Effects at Week 12 (Visit 7) [1]				
Treatment (p-value)				0.012
Previous Nonbiologic Systemic Therapy (p-value)				0.375
Treatment*Previous Nonbiologic Systemic Therapy (p-value)				0.523

Abbreviations: ETN = Etanercept; IXEQ4W = Ixekizumab Q4W; PBO = Placebo; CI = confidence interval; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; NRI = nonresponder imputation; Ns = number of patients in each subgroup.

See complete footnote on last page of the output.

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

PASI 75, PASI 90 and PASI 100 Response Rates at Week 12 (NRI)
 By Demographic, Geographic Region, Baseline Disease Severity, Previous Psoriasis Therapy,
 Duration of Disease Subgroup
 Intent to Treat Population in Etanercept (ETN) Approved Countries
 I1F-MC-RHCD - Double-Blind Treatment Period

Page 23 of 82
 11:16 06JAN2020
 PDPM

Parameter: PASI 75 Responder
 Subgroup: Previous Nonbiologic Systemic Therapy: Never used, Ever used

	PBO (N=19)	ETN (N=30)	IXEQ4W (N=38)	Total (N=87)
Previous Nonbiologic Systemic Therapy: Never used (Ns)	15	15	27	57
Response at Week 12 (Visit 7) (NRI) [2]	3 (20.0)	10 (66.7)	22 (81.5)	35 (61.4)
95% CI [3]	(0.0, 40.2)	(42.8, 90.5)	(66.8, 96.1)	(48.8, 74.0)
Risk Difference (95% CI) vs. PBO [4]		46.67 (9.86, 74.68)	61.48 (26.59, 82.13)	
Relative Risk (95% CI) vs. PBO [4,5]		3.33 (1.14, 9.75)	4.07 (1.46, 11.39)	
Odds Ratio (95% CI) vs. PBO [4,5]		8.00 (1.22, 60.95)	17.60 (2.94, 123.81)	
p-value vs. PBO [4]		0.025	<0.001	
Risk Difference (95% CI) vs. ETN [4]			14.81 (-12.76, 45.00)	
Relative Risk (95% CI) vs. ETN [4,5]			1.22 (0.82, 1.82)	
Odds Ratio (95% CI) vs. ETN [4,5]			2.20 (0.40, 11.88)	
p-value vs. ETN [4]			0.451	

Abbreviations: ETN = Etanercept; IXEQ4W = Ixekizumab Q4W; PBO = Placebo; CI = confidence interval; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; NRI = nonresponder imputation; Ns = number of patients in each subgroup.

See complete footnote on last page of the output.

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

PASI 75, PASI 90 and PASI 100 Response Rates at Week 12 (NRI)
 By Demographic, Geographic Region, Baseline Disease Severity, Previous Psoriasis Therapy,
 Duration of Disease Subgroup
 Intent to Treat Population in Etanercept (ETN) Approved Countries
 I1F-MC-RHCD - Double-Blind Treatment Period

Page 24 of 82
 11:16 06JAN2020
 PDPM

Parameter: PASI 75 Responder
 Subgroup: Previous Nonbiologic Systemic Therapy: Never used, Ever used

	PBO (N=19)	ETN (N=30)	IXEQ4W (N=38)	Total (N=87)
Previous Nonbiologic Systemic Therapy: Ever used (Ns)	4	15	11	30
Response at Week 12 (Visit 7) (NRI) [2]	2 (50.0)	9 (60.0)	10 (90.9)	21 (70.0)
95% CI [3]	(1.0, 99.0)	(35.2, 84.8)	(73.9, 100.0)	(53.6, 86.4)
Risk Difference (95% CI) vs. PBO [4]		10.00 (-40.81, 60.23)	40.91 (-10.62, 85.87)	
Relative Risk (95% CI) vs. PBO [4,5]		1.20 (0.41, 3.48)	1.82 (0.67, 4.93)	
Odds Ratio (95% CI) vs. PBO [4,5]		1.50 (0.08, 25.70)	10.00 (0.30, 646.82)	
p-value vs. PBO [4]		>0.999	0.154	
Risk Difference (95% CI) vs. ETN [4]			30.91 (-6.49, 61.46)	
Relative Risk (95% CI) vs. ETN [4,5]			1.52 (0.96, 2.38)	
Odds Ratio (95% CI) vs. ETN [4,5]			6.67 (0.58, 336.65)	
p-value vs. ETN [4]			0.178	

Abbreviations: ETN = Etanercept; IXEQ4W = Ixekizumab Q4W; PBO = Placebo; CI = confidence interval; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; NRI = nonresponder imputation; Ns = number of patients in each subgroup.

See complete footnote on last page of the output.

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

PASI 75, PASI 90 and PASI 100 Response Rates at Week 12 (NRI)
 By Demographic, Geographic Region, Baseline Disease Severity, Previous Psoriasis Therapy,
 Duration of Disease Subgroup
 Intent to Treat Population in Etanercept (ETN) Approved Countries
 I1F-MC-RHCD - Double-Blind Treatment Period

Page 25 of 82
 11:16 06JAN2020
 PDPM

Parameter: PASI 75 Responder
 Subgroup: Duration of Disease: >0.5 year and <=2 years, >2 years

	PBO (N=19)	ETN (N=30)	IXEQ4W (N=38)	Total (N=87)
--	---------------	---------------	------------------	-----------------

Type 3 Analysis of Effects at Week 12 (Visit 7) [1]

Treatment (p-value)				0.003
Duration of Disease (p-value)				0.219
Treatment*Duration of Disease (p-value)				0.698

Abbreviations: ETN = Etanercept; IXEQ4W = Ixekizumab Q4W; PBO = Placebo; CI = confidence interval; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; NRI = nonresponder imputation; Ns = number of patients in each subgroup.

See complete footnote on last page of the output.

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

PASI 75, PASI 90 and PASI 100 Response Rates at Week 12 (NRI)
 By Demographic, Geographic Region, Baseline Disease Severity, Previous Psoriasis Therapy,
 Duration of Disease Subgroup
 Intent to Treat Population in Etanercept (ETN) Approved Countries
 I1F-MC-RHCD - Double-Blind Treatment Period

Page 26 of 82
 11:16 06JAN2020
 PDPM

Parameter: PASI 75 Responder
 Subgroup: Duration of Disease: >0.5 year and <=2 years, >2 years

	PBO (N=19)	ETN (N=30)	IXEQ4W (N=38)	Total (N=87)
Duration of Disease: >0.5 year and <=2 years (Ns)	7	5	11	23
Response at Week 12 (Visit 7) (NRI) [2]	2 (28.6)	4 (80.0)	11 (100.0)	17 (73.9)
95% CI [3]	(0.0, 62.0)	(44.9, 100.0)	(100.0, 100.0)	(56.0, 91.9)
Risk Difference (95% CI) vs. PBO [4]		51.43 (-10.99, 88.39)	71.43 (27.86, 96.33)	
Relative Risk (95% CI) vs. PBO [4,5]		2.80 (0.80, 9.78)	3.50 (1.08, 11.29)	
Odds Ratio (95% CI) vs. PBO [4,5]		10.00 (0.43, 588.32)	50.60 (2.06, >999)	
p-value vs. PBO [4]		0.242	0.002	
Risk Difference (95% CI) vs. ETN [4]			20.00 (-17.38, 71.61)	
Relative Risk (95% CI) vs. ETN [4,5]			1.25 (0.81, 1.94)	
Odds Ratio (95% CI) vs. ETN [4,5]			7.67 (0.26, 225.42)	
p-value vs. ETN [4]			0.313	

Abbreviations: ETN = Etanercept; IXEQ4W = Ixekizumab Q4W; PBO = Placebo; CI = confidence interval; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; NRI = nonresponder imputation; Ns = number of patients in each subgroup.

See complete footnote on last page of the output.

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

PASI 75, PASI 90 and PASI 100 Response Rates at Week 12 (NRI)
 By Demographic, Geographic Region, Baseline Disease Severity, Previous Psoriasis Therapy,
 Duration of Disease Subgroup
 Intent to Treat Population in Etanercept (ETN) Approved Countries
 I1F-MC-RHCD - Double-Blind Treatment Period

Page 27 of 82
 11:16 06JAN2020
 PDPM

Parameter: PASI 75 Responder
 Subgroup: Duration of Disease: >0.5 year and <=2 years, >2 years

	PBO (N=19)	ETN (N=30)	IXEQ4W (N=38)	Total (N=87)
Duration of Disease: >2 years (Ns)	12	23	25	60
Response at Week 12 (Visit 7) (NRI) [2]	3 (25.0)	14 (60.9)	20 (80.0)	37 (61.7)
95% CI [3]	(0.5, 49.5)	(40.9, 80.8)	(64.3, 95.7)	(49.4, 74.0)
Risk Difference (95% CI) vs. PBO [4]		35.87 (-2.08, 64.49)	55.00 (15.12, 79.06)	
Relative Risk (95% CI) vs. PBO [4,5]		2.43 (0.87, 6.84)	3.20 (1.18, 8.69)	
Odds Ratio (95% CI) vs. PBO [4,5]		4.67 (0.82, 32.69)	12.00 (1.89, 88.38)	
p-value vs. PBO [4]		0.075	0.003	
Risk Difference (95% CI) vs. ETN [4]			19.13 (-7.41, 45.04)	
Relative Risk (95% CI) vs. ETN [4,5]			1.31 (0.90, 1.93)	
Odds Ratio (95% CI) vs. ETN [4,5]			2.57 (0.60, 11.81)	
p-value vs. ETN [4]			0.207	

Abbreviations: ETN = Etanercept; IXEQ4W = Ixekizumab Q4W; PBO = Placebo; CI = confidence interval; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; NRI = nonresponder imputation; Ns = number of patients in each subgroup.

See complete footnote on last page of the output.

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

PASI 75, PASI 90 and PASI 100 Response Rates at Week 12 (NRI)
 By Demographic, Geographic Region, Baseline Disease Severity, Previous Psoriasis Therapy,
 Duration of Disease Subgroup
 Intent to Treat Population in Etanercept (ETN) Approved Countries
 I1F-MC-RHCD - Double-Blind Treatment Period

Page 28 of 82
 11:16 06JAN2020
 PDPM

Parameter: PASI 90 Responder
 Subgroup: Gender: Male, Female

	PBO (N=19)	ETN (N=30)	IXEQ4W (N=38)	Total (N=87)
Type 3 Analysis of Effects at Week 12 (Visit 7) [1]				
Treatment (p-value)				<0.001
Gender (p-value)				0.974
Treatment*Gender (p-value)				0.744

Abbreviations: ETN = Etanercept; IXEQ4W = Ixekizumab Q4W; PBO = Placebo; CI = confidence interval; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; NRI = nonresponder imputation; Ns = number of patients in each subgroup.

See complete footnote on last page of the output.

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

PASI 75, PASI 90 and PASI 100 Response Rates at Week 12 (NRI)
 By Demographic, Geographic Region, Baseline Disease Severity, Previous Psoriasis Therapy,
 Duration of Disease Subgroup
 Intent to Treat Population in Etanercept (ETN) Approved Countries
 I1F-MC-RHCD - Double-Blind Treatment Period

Page 29 of 82
 11:16 06JAN2020
 PDPM

Parameter: PASI 90 Responder
 Subgroup: Gender: Male, Female

	PBO (N=19)	ETN (N=30)	IXEQ4W (N=38)	Total (N=87)
Gender: Male (Ns)	9	12	20	41
Response at Week 12 (Visit 7) (NRI) [2]	0	4 (33.3)	16 (80.0)	20 (48.8)
95% CI [3]	(0.0, 0.0)	(6.7, 60.0)	(62.5, 97.5)	(33.5, 64.1)
Risk Difference (95% CI) vs. PBO [4]		33.33 (-6.60, 65.54)	80.00 (39.99, 94.27)	
Relative Risk (95% CI) vs. PBO [4,5]		6.84 (0.42, 112.18)	15.29 (1.02, 228.99)	
Odds Ratio (95% CI) vs. PBO [4,5]		10.06 (0.47, 215.56)	69.67 (3.37, >999)	
p-value vs. PBO [4]		0.104	<0.001	
Risk Difference (95% CI) vs. ETN [4]			46.67 (8.32, 74.48)	
Relative Risk (95% CI) vs. ETN [4,5]			2.40 (1.05, 5.50)	
Odds Ratio (95% CI) vs. ETN [4,5]			8.00 (1.25, 55.41)	
p-value vs. ETN [4]			0.021	

Abbreviations: ETN = Etanercept; IXEQ4W = Ixekizumab Q4W; PBO = Placebo; CI = confidence interval; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; NRI = nonresponder imputation; Ns = number of patients in each subgroup.

See complete footnote on last page of the output.

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

PASI 75, PASI 90 and PASI 100 Response Rates at Week 12 (NRI)
 By Demographic, Geographic Region, Baseline Disease Severity, Previous Psoriasis Therapy,
 Duration of Disease Subgroup
 Intent to Treat Population in Etanercept (ETN) Approved Countries
 I1F-MC-RHCD - Double-Blind Treatment Period

Page 30 of 82
 11:16 06JAN2020
 PDPM

Parameter: PASI 90 Responder
 Subgroup: Gender: Male, Female

	PBO (N=19)	ETN (N=30)	IXEQ4W (N=38)	Total (N=87)
Gender: Female (Ns)	10	18	18	46
Response at Week 12 (Visit 7) (NRI) [2]	0	8 (44.4)	13 (72.2)	21 (45.7)
95% CI [3]	(0.0, 0.0)	(21.5, 67.4)	(51.5, 92.9)	(31.3, 60.0)
Risk Difference (95% CI) vs. PBO [4]		44.44 (8.46, 69.24)	72.22 (34.54, 90.31)	
Relative Risk (95% CI) vs. PBO [4,5]		9.65 (0.62, 150.90)	15.32 (1.01, 232.44)	
Odds Ratio (95% CI) vs. PBO [4,5]		17.00 (0.87, 333.92)	51.55 (2.55, >999)	
p-value vs. PBO [4]		0.025	<0.001	
Risk Difference (95% CI) vs. ETN [4]			27.78 (-5.75, 57.17)	
Relative Risk (95% CI) vs. ETN [4,5]			1.63 (0.90, 2.93)	
Odds Ratio (95% CI) vs. ETN [4,5]			3.25 (0.67, 16.59)	
p-value vs. ETN [4]			0.176	

Abbreviations: ETN = Etanercept; IXEQ4W = Ixekizumab Q4W; PBO = Placebo; CI = confidence interval; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; NRI = nonresponder imputation; Ns = number of patients in each subgroup.

See complete footnote on last page of the output.

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

PASI 75, PASI 90 and PASI 100 Response Rates at Week 12 (NRI)
 By Demographic, Geographic Region, Baseline Disease Severity, Previous Psoriasis Therapy,
 Duration of Disease Subgroup
 Intent to Treat Population in Etanercept (ETN) Approved Countries
 I1F-MC-RHCD - Double-Blind Treatment Period

Page 31 of 82
 11:16 06JAN2020
 PDPM

Parameter: PASI 90 Responder
 Subgroup: Age Group (years): <12, >=12

	PBO (N=19)	ETN (N=30)	IXEQ4W (N=38)	Total (N=87)
Type 3 Analysis of Effects at Week 12 (Visit 7) [1]				
Treatment (p-value)				0.001
Age Group (years) (p-value)				0.521
Treatment*Age Group (years) (p-value)				0.931

Abbreviations: ETN = Etanercept; IXEQ4W = Ixekizumab Q4W; PBO = Placebo; CI = confidence interval; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; NRI = nonresponder imputation; Ns = number of patients in each subgroup.

See complete footnote on last page of the output.

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

PASI 75, PASI 90 and PASI 100 Response Rates at Week 12 (NRI)
 By Demographic, Geographic Region, Baseline Disease Severity, Previous Psoriasis Therapy,
 Duration of Disease Subgroup
 Intent to Treat Population in Etanercept (ETN) Approved Countries
 I1F-MC-RHCD - Double-Blind Treatment Period

Page 32 of 82
 11:16 06JAN2020
 PDPM

Parameter: PASI 90 Responder
 Subgroup: Age Group (years): <12, >=12

	PBO (N=19)	ETN (N=30)	IXEQ4W (N=38)	Total (N=87)
Age Group (years): <12 (Ns)	5	6	10	21
Response at Week 12 (Visit 7) (NRI) [2]	0	3 (50.0)	8 (80.0)	11 (52.4)
95% CI [3]	(0.0, 0.0)	(10.0, 90.0)	(55.2, 100.0)	(31.0, 73.7)
Risk Difference (95% CI) vs. PBO [4]		50.00 (-9.02, 88.30)	80.00 (24.87, 97.48)	
Relative Risk (95% CI) vs. PBO [4,5]		5.92 (0.38, 91.45)	8.90 (0.62, 127.18)	
Odds Ratio (95% CI) vs. PBO [4,5]		11.00 (0.43, 284.30)	37.40 (1.49, 936.27)	
p-value vs. PBO [4]		0.182	0.007	
Risk Difference (95% CI) vs. ETN [4]			30.00 (-20.42, 72.86)	
Relative Risk (95% CI) vs. ETN [4,5]			1.60 (0.68, 3.77)	
Odds Ratio (95% CI) vs. ETN [4,5]			4.00 (0.27, 66.14)	
p-value vs. ETN [4]			0.299	

Abbreviations: ETN = Etanercept; IXEQ4W = Ixekizumab Q4W; PBO = Placebo; CI = confidence interval; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; NRI = nonresponder imputation; Ns = number of patients in each subgroup.

See complete footnote on last page of the output.

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

PASI 75, PASI 90 and PASI 100 Response Rates at Week 12 (NRI)
 By Demographic, Geographic Region, Baseline Disease Severity, Previous Psoriasis Therapy,
 Duration of Disease Subgroup
 Intent to Treat Population in Etanercept (ETN) Approved Countries
 I1F-MC-RHCD - Double-Blind Treatment Period

Page 33 of 82
 11:16 06JAN2020
 PDPM

Parameter: PASI 90 Responder
 Subgroup: Age Group (years): <12, >=12

	PBO (N=19)	ETN (N=30)	IXEQ4W (N=38)	Total (N=87)
Age Group (years): >=12 (Ns)	14	24	28	66
Response at Week 12 (Visit 7) (NRI) [2]	0	9 (37.5)	21 (75.0)	30 (45.5)
95% CI [3]	(0.0, 0.0)	(18.1, 56.9)	(59.0, 91.0)	(33.4, 57.5)
Risk Difference (95% CI) vs. PBO [4]		37.50 (7.10, 59.41)	75.00 (49.20, 89.31)	
Relative Risk (95% CI) vs. PBO [4,5]		11.24 (0.71, 179.22)	21.88 (1.42, 335.99)	
Odds Ratio (95% CI) vs. PBO [4,5]		17.77 (0.95, 333.73)	83.13 (4.40, >999)	
p-value vs. PBO [4]		0.014	<0.001	
Risk Difference (95% CI) vs. ETN [4]			37.50 (8.10, 60.81)	
Relative Risk (95% CI) vs. ETN [4,5]			2.00 (1.14, 3.50)	
Odds Ratio (95% CI) vs. ETN [4,5]			5.00 (1.32, 19.57)	
p-value vs. ETN [4]			0.011	

Abbreviations: ETN = Etanercept; IXEQ4W = Ixekizumab Q4W; PBO = Placebo; CI = confidence interval; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; NRI = nonresponder imputation; Ns = number of patients in each subgroup.

See complete footnote on last page of the output.

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

PASI 75, PASI 90 and PASI 100 Response Rates at Week 12 (NRI)
 By Demographic, Geographic Region, Baseline Disease Severity, Previous Psoriasis Therapy,
 Duration of Disease Subgroup
 Intent to Treat Population in Etanercept (ETN) Approved Countries
 I1F-MC-RHCD - Double-Blind Treatment Period

Page 34 of 82
 11:16 06JAN2020
 PDPM

Parameter: PASI 90 Responder
 Subgroup: Weight Category: <=50 kg, >50 kg

	PBO (N=19)	ETN (N=30)	IXEQ4W (N=38)	Total (N=87)
Type 3 Analysis of Effects at Week 12 (Visit 7) [1]				
Treatment (p-value)				0.001
Weight Category (p-value)				0.324
Treatment*Weight Category (p-value)				0.780

Abbreviations: ETN = Etanercept; IXEQ4W = Ixekizumab Q4W; PBO = Placebo; CI = confidence interval; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; NRI = nonresponder imputation; Ns = number of patients in each subgroup.

See complete footnote on last page of the output.

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

PASI 75, PASI 90 and PASI 100 Response Rates at Week 12 (NRI)
 By Demographic, Geographic Region, Baseline Disease Severity, Previous Psoriasis Therapy,
 Duration of Disease Subgroup
 Intent to Treat Population in Etanercept (ETN) Approved Countries
 I1F-MC-RHCD - Double-Blind Treatment Period

Page 35 of 82
 11:16 06JAN2020
 PDPM

Parameter: PASI 90 Responder
 Subgroup: Weight Category: <=50 kg, >50 kg

	PBO (N=19)	ETN (N=30)	IXEQ4W (N=38)	Total (N=87)
Weight Category: <=50 kg (Ns)	5	8	11	24
Response at Week 12 (Visit 7) (NRI) [2]	0	5 (62.5)	9 (81.8)	14 (58.3)
95% CI [3]	(0.0, 0.0)	(29.0, 96.0)	(59.0, 100.0)	(38.6, 78.1)
Risk Difference (95% CI) vs. PBO [4]		62.50 (3.78, 91.48)	81.82 (26.86, 97.72)	
Relative Risk (95% CI) vs. PBO [4,5]		7.12 (0.48, 104.76)	9.09 (0.64, 129.40)	
Odds Ratio (95% CI) vs. PBO [4,5]		17.29 (0.71, 419.93)	41.80 (1.68, >999)	
p-value vs. PBO [4]		0.075	0.005	
Risk Difference (95% CI) vs. ETN [4]			19.32 (-25.82, 61.61)	
Relative Risk (95% CI) vs. ETN [4,5]			1.31 (0.72, 2.40)	
Odds Ratio (95% CI) vs. ETN [4,5]			2.70 (0.21, 40.79)	
p-value vs. ETN [4]			0.603	

Abbreviations: ETN = Etanercept; IXEQ4W = Ixekizumab Q4W; PBO = Placebo; CI = confidence interval; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; NRI = nonresponder imputation; Ns = number of patients in each subgroup.

See complete footnote on last page of the output.

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

PASI 75, PASI 90 and PASI 100 Response Rates at Week 12 (NRI)
 By Demographic, Geographic Region, Baseline Disease Severity, Previous Psoriasis Therapy,
 Duration of Disease Subgroup
 Intent to Treat Population in Etanercept (ETN) Approved Countries
 I1F-MC-RHCD - Double-Blind Treatment Period

Page 36 of 82
 11:16 06JAN2020
 PDPM

Parameter: PASI 90 Responder
 Subgroup: Weight Category: <=50 kg, >50 kg

	PBO (N=19)	ETN (N=30)	IXEQ4W (N=38)	Total (N=87)
Weight Category: >50 kg (Ns)	14	22	27	63
Response at Week 12 (Visit 7) (NRI) [2]	0	7 (31.8)	20 (74.1)	27 (42.9)
95% CI [3]	(0.0, 0.0)	(12.4, 51.3)	(57.5, 90.6)	(30.6, 55.1)
Risk Difference (95% CI) vs. PBO [4]		31.82 (6.53, 54.87)	74.07 (49.11, 88.89)	
Relative Risk (95% CI) vs. PBO [4,5]		9.67 (0.60, 156.69)	21.62 (1.41, 332.25)	
Odds Ratio (95% CI) vs. PBO [4,5]		14.03 (0.73, 268.34)	79.27 (4.19, >999)	
p-value vs. PBO [4]		0.029	<0.001	
Risk Difference (95% CI) vs. ETN [4]			42.26 (12.78, 65.44)	
Relative Risk (95% CI) vs. ETN [4,5]			2.33 (1.21, 4.46)	
Odds Ratio (95% CI) vs. ETN [4,5]			6.12 (1.52, 25.63)	
p-value vs. ETN [4]			0.004	

Abbreviations: ETN = Etanercept; IXEQ4W = Ixekizumab Q4W; PBO = Placebo; CI = confidence interval; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; NRI = nonresponder imputation; Ns = number of patients in each subgroup.

See complete footnote on last page of the output.

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

PASI 75, PASI 90 and PASI 100 Response Rates at Week 12 (NRI)
 By Demographic, Geographic Region, Baseline Disease Severity, Previous Psoriasis Therapy,
 Duration of Disease Subgroup
 Intent to Treat Population in Etanercept (ETN) Approved Countries
 I1F-MC-RHCD - Double-Blind Treatment Period

Page 37 of 82
 11:16 06JAN2020
 PDPM

Parameter: PASI 90 Responder
 Subgroup: Ethnicity: Not Hispanic or Latino, Hispanic or Latino

	PBO (N=19)	ETN (N=30)	IXEQ4W (N=38)	Total (N=87)
Type 3 Analysis of Effects at Week 12 (Visit 7) [1]				
Treatment (p-value)				0.003
Ethnicity (p-value)				0.509
Treatment*Ethnicity (p-value)				0.906

Abbreviations: ETN = Etanercept; IXEQ4W = Ixekizumab Q4W; PBO = Placebo; CI = confidence interval; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; NRI = nonresponder imputation; Ns = number of patients in each subgroup.

See complete footnote on last page of the output.

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

PASI 75, PASI 90 and PASI 100 Response Rates at Week 12 (NRI)
 By Demographic, Geographic Region, Baseline Disease Severity, Previous Psoriasis Therapy,
 Duration of Disease Subgroup
 Intent to Treat Population in Etanercept (ETN) Approved Countries
 I1F-MC-RHCD - Double-Blind Treatment Period

Page 38 of 82
 11:16 06JAN2020
 PDPM

Parameter: PASI 90 Responder
 Subgroup: Ethnicity: Not Hispanic or Latino, Hispanic or Latino

	PBO (N=19)	ETN (N=30)	IXEQ4W (N=38)	Total (N=87)
Ethnicity: Not Hispanic or Latino (Ns)	15	23	30	68
Response at Week 12 (Visit 7) (NRI) [2]	0	9 (39.1)	22 (73.3)	31 (45.6)
95% CI [3]	(0.0, 0.0)	(19.2, 59.1)	(57.5, 89.2)	(33.8, 57.4)
Risk Difference (95% CI) vs. PBO [4]		39.13 (10.79, 61.62)	73.33 (50.90, 88.17)	
Relative Risk (95% CI) vs. PBO [4,5]		12.53 (0.78, 200.10)	22.87 (1.48, 352.38)	
Odds Ratio (95% CI) vs. PBO [4,5]		20.31 (1.08, 381.35)	82.06 (4.41, >999)	
p-value vs. PBO [4]		0.006	<0.001	
Risk Difference (95% CI) vs. ETN [4]			34.20 (5.65, 58.00)	
Relative Risk (95% CI) vs. ETN [4,5]			1.87 (1.08, 3.26)	
Odds Ratio (95% CI) vs. ETN [4,5]			4.28 (1.16, 16.15)	
p-value vs. ETN [4]			0.023	

Abbreviations: ETN = Etanercept; IXEQ4W = Ixekizumab Q4W; PBO = Placebo; CI = confidence interval; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; NRI = nonresponder imputation; Ns = number of patients in each subgroup.

See complete footnote on last page of the output.

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

PASI 75, PASI 90 and PASI 100 Response Rates at Week 12 (NRI)
 By Demographic, Geographic Region, Baseline Disease Severity, Previous Psoriasis Therapy,
 Duration of Disease Subgroup
 Intent to Treat Population in Etanercept (ETN) Approved Countries
 I1F-MC-RHCD - Double-Blind Treatment Period

Page 39 of 82
 11:16 06JAN2020
 PDPM

Parameter: PASI 90 Responder
 Subgroup: Ethnicity: Not Hispanic or Latino, Hispanic or Latino

	PBO (N=19)	ETN (N=30)	IXEQ4W (N=38)	Total (N=87)
Ethnicity: Hispanic or Latino (Ns)	4	7	6	17
Response at Week 12 (Visit 7) (NRI) [2]	0	3 (42.9)	5 (83.3)	8 (47.1)
95% CI [3]	(0.0, 0.0)	(6.2, 79.5)	(53.5, 100.0)	(23.3, 70.8)
Risk Difference (95% CI) vs. PBO [4]		42.86 (-22.66, 81.59)	83.33 (17.19, 99.58)	
Relative Risk (95% CI) vs. PBO [4,5]		4.20 (0.28, 63.95)	7.62 (0.55, 106.05)	
Odds Ratio (95% CI) vs. PBO [4,5]		7.00 (0.27, 178.47)	33.00 (1.06, >999)	
p-value vs. PBO [4]		0.236	0.048	
Risk Difference (95% CI) vs. ETN [4]			40.48 (-16.59, 82.12)	
Relative Risk (95% CI) vs. ETN [4,5]			1.94 (0.77, 4.91)	
Odds Ratio (95% CI) vs. ETN [4,5]			6.67 (0.34, 392.49)	
p-value vs. ETN [4]			0.266	

Abbreviations: ETN = Etanercept; IXEQ4W = Ixekizumab Q4W; PBO = Placebo; CI = confidence interval; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; NRI = nonresponder imputation; Ns = number of patients in each subgroup.

See complete footnote on last page of the output.

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

PASI 75, PASI 90 and PASI 100 Response Rates at Week 12 (NRI)
 By Demographic, Geographic Region, Baseline Disease Severity, Previous Psoriasis Therapy,
 Duration of Disease Subgroup
 Intent to Treat Population in Etanercept (ETN) Approved Countries
 I1F-MC-RHCD - Double-Blind Treatment Period

Page 40 of 82
 11:16 06JAN2020
 PDPM

Parameter: PASI 90 Responder
 Subgroup: Geographic Region: Europe Union, Rest of the World

	PBO (N=19)	ETN (N=30)	IXEQ4W (N=38)	Total (N=87)
--	---------------	---------------	------------------	-----------------

Type 3 Analysis of Effects at Week 12 (Visit 7) [1]

Treatment (p-value)	<0.001
Geographic Region (p-value)	0.710
Treatment*Geographic Region (p-value)	0.551

Abbreviations: ETN = Etanercept; IXEQ4W = Ixekizumab Q4W; PBO = Placebo; CI = confidence interval; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; NRI = nonresponder imputation; Ns = number of patients in each subgroup.

See complete footnote on last page of the output.

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

PASI 75, PASI 90 and PASI 100 Response Rates at Week 12 (NRI)
 By Demographic, Geographic Region, Baseline Disease Severity, Previous Psoriasis Therapy,
 Duration of Disease Subgroup
 Intent to Treat Population in Etanercept (ETN) Approved Countries
 I1F-MC-RHCD - Double-Blind Treatment Period

Page 41 of 82
 11:16 06JAN2020
 PDPM

Parameter: PASI 90 Responder
 Subgroup: Geographic Region: Europe Union, Rest of the World

	PBO (N=19)	ETN (N=30)	IXEQ4W (N=38)	Total (N=87)
Geographic Region: Europe Union (Ns)	13	21	26	60
Response at Week 12 (Visit 7) (NRI) [2]	0	9 (42.9)	22 (84.6)	31 (51.7)
95% CI [3]	(0.0, 0.0)	(21.7, 64.0)	(70.7, 98.5)	(39.0, 64.3)
Risk Difference (95% CI) vs. PBO [4]		42.86 (13.05, 65.98)	84.62 (59.96, 95.64)	
Relative Risk (95% CI) vs. PBO [4,5]		11.93 (0.75, 188.72)	22.92 (1.50, 349.65)	
Odds Ratio (95% CI) vs. PBO [4,5]		20.52 (1.08, 390.50)	135.00 (6.73, >999)	
p-value vs. PBO [4]		0.006	<0.001	
Risk Difference (95% CI) vs. ETN [4]			41.76 (12.84, 65.98)	
Relative Risk (95% CI) vs. ETN [4,5]			1.97 (1.17, 3.32)	
Odds Ratio (95% CI) vs. ETN [4,5]			7.33 (1.59, 38.20)	
p-value vs. ETN [4]			0.005	

Abbreviations: ETN = Etanercept; IXEQ4W = Ixekizumab Q4W; PBO = Placebo; CI = confidence interval; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; NRI = nonresponder imputation; Ns = number of patients in each subgroup.

See complete footnote on last page of the output.

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

PASI 75, PASI 90 and PASI 100 Response Rates at Week 12 (NRI)
 By Demographic, Geographic Region, Baseline Disease Severity, Previous Psoriasis Therapy,
 Duration of Disease Subgroup
 Intent to Treat Population in Etanercept (ETN) Approved Countries
 I1F-MC-RHCD - Double-Blind Treatment Period

Page 42 of 82
 11:16 06JAN2020
 PDPM

Parameter: PASI 90 Responder
 Subgroup: Geographic Region: Europe Union, Rest of the World

	PBO (N=19)	ETN (N=30)	IXEQ4W (N=38)	Total (N=87)
Geographic Region: Rest of the World (Ns)	6	9	12	27
Response at Week 12 (Visit 7) (NRI) [2]	0	3 (33.3)	7 (58.3)	10 (37.0)
95% CI [3]	(0.0, 0.0)	(2.5, 64.1)	(30.4, 86.2)	(18.8, 55.3)
Risk Difference (95% CI) vs. PBO [4]		33.33 (-16.94, 70.11)	58.33 (6.57, 84.83)	
Relative Risk (95% CI) vs. PBO [4,5]		4.79 (0.29, 77.99)	7.80 (0.52, 116.21)	
Odds Ratio (95% CI) vs. PBO [4,5]		7.00 (0.30, 164.39)	17.73 (0.81, 385.60)	
p-value vs. PBO [4]		0.229	0.038	
Risk Difference (95% CI) vs. ETN [4]			25.00 (-20.39, 62.92)	
Relative Risk (95% CI) vs. ETN [4,5]			1.75 (0.62, 4.95)	
Odds Ratio (95% CI) vs. ETN [4,5]			2.80 (0.35, 25.27)	
p-value vs. ETN [4]			0.387	

Abbreviations: ETN = Etanercept; IXEQ4W = Ixekizumab Q4W; PBO = Placebo; CI = confidence interval; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; NRI = nonresponder imputation; Ns = number of patients in each subgroup.

See complete footnote on last page of the output.

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

PASI 75, PASI 90 and PASI 100 Response Rates at Week 12 (NRI)
 By Demographic, Geographic Region, Baseline Disease Severity, Previous Psoriasis Therapy,
 Duration of Disease Subgroup
 Intent to Treat Population in Etanercept (ETN) Approved Countries
 I1F-MC-RHCD - Double-Blind Treatment Period

Page 43 of 82
 11:16 06JAN2020
 PDPM

Parameter: PASI 90 Responder
 Subgroup: Baseline PASI category: <20, >=20

	PBO (N=19)	ETN (N=30)	IXEQ4W (N=38)	Total (N=87)
Type 3 Analysis of Effects at Week 12 (Visit 7) [1]				
Treatment (p-value)				0.004
Baseline PASI category (p-value)				0.840
Treatment*Baseline PASI category (p-value)				0.516

Abbreviations: ETN = Etanercept; IXEQ4W = Ixekizumab Q4W; PBO = Placebo; CI = confidence interval; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; NRI = nonresponder imputation; Ns = number of patients in each subgroup.

See complete footnote on last page of the output.

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

PASI 75, PASI 90 and PASI 100 Response Rates at Week 12 (NRI)
 By Demographic, Geographic Region, Baseline Disease Severity, Previous Psoriasis Therapy,
 Duration of Disease Subgroup
 Intent to Treat Population in Etanercept (ETN) Approved Countries
 I1F-MC-RHCD - Double-Blind Treatment Period

Page 44 of 82
 11:16 06JAN2020
 PDPM

Parameter: PASI 90 Responder
 Subgroup: Baseline PASI category: <20, >=20

	PBO (N=19)	ETN (N=30)	IXEQ4W (N=38)	Total (N=87)
Baseline PASI category: <20 (Ns)	3	9	5	17
Response at Week 12 (Visit 7) (NRI) [2]	0	2 (22.2)	4 (80.0)	6 (35.3)
95% CI [3]	(0.0, 0.0)	(0.0, 49.4)	(44.9, 100.0)	(12.6, 58.0)
Risk Difference (95% CI) vs. PBO [4]		22.22 (-46.85, 60.01)	80.00 (0.91, 99.49)	
Relative Risk (95% CI) vs. PBO [4,5]		1.84 (0.11, 29.64)	5.73 (0.43, 76.82)	
Odds Ratio (95% CI) vs. PBO [4,5]		2.33 (0.09, 62.68)	21.00 (0.64, 689.99)	
p-value vs. PBO [4]		>0.999	0.143	
Risk Difference (95% CI) vs. ETN [4]			57.78 (-0.10, 89.91)	
Relative Risk (95% CI) vs. ETN [4,5]			3.60 (0.98, 13.19)	
Odds Ratio (95% CI) vs. ETN [4,5]			14.00 (0.64, 784.65)	
p-value vs. ETN [4]			0.091	

Abbreviations: ETN = Etanercept; IXEQ4W = Ixekizumab Q4W; PBO = Placebo; CI = confidence interval; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; NRI = nonresponder imputation; Ns = number of patients in each subgroup.

See complete footnote on last page of the output.

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

PASI 75, PASI 90 and PASI 100 Response Rates at Week 12 (NRI)
 By Demographic, Geographic Region, Baseline Disease Severity, Previous Psoriasis Therapy,
 Duration of Disease Subgroup
 Intent to Treat Population in Etanercept (ETN) Approved Countries
 I1F-MC-RHCD - Double-Blind Treatment Period

Page 45 of 82
 11:16 06JAN2020
 PDPM

Parameter: PASI 90 Responder
 Subgroup: Baseline PASI category: <20, >=20

	PBO (N=19)	ETN (N=30)	IXEQ4W (N=38)	Total (N=87)
Baseline PASI category: >=20 (Ns)	16	21	33	70
Response at Week 12 (Visit 7) (NRI) [2]	0	10 (47.6)	25 (75.8)	35 (50.0)
95% CI [3]	(0.0, 0.0)	(26.3, 69.0)	(61.1, 90.4)	(38.3, 61.7)
Risk Difference (95% CI) vs. PBO [4]		47.62 (19.09, 70.23)	75.76 (54.35, 88.91)	
Relative Risk (95% CI) vs. PBO [4,5]		16.12 (1.02, 255.54)	25.12 (1.63, 387.50)	
Odds Ratio (95% CI) vs. PBO [4,5]		30.13 (1.60, 567.24)	99.00 (5.35, >999)	
p-value vs. PBO [4]		0.002	<0.001	
Risk Difference (95% CI) vs. ETN [4]			28.14 (0.63, 52.95)	
Relative Risk (95% CI) vs. ETN [4,5]			1.59 (0.98, 2.59)	
Odds Ratio (95% CI) vs. ETN [4,5]			3.44 (0.92, 13.01)	
p-value vs. ETN [4]			0.045	

Abbreviations: ETN = Etanercept; IXEQ4W = Ixekizumab Q4W; PBO = Placebo; CI = confidence interval; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; NRI = nonresponder imputation; Ns = number of patients in each subgroup.

See complete footnote on last page of the output.

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

PASI 75, PASI 90 and PASI 100 Response Rates at Week 12 (NRI)
 By Demographic, Geographic Region, Baseline Disease Severity, Previous Psoriasis Therapy,
 Duration of Disease Subgroup
 Intent to Treat Population in Etanercept (ETN) Approved Countries
 I1F-MC-RHCD - Double-Blind Treatment Period

Page 46 of 82
 11:16 06JAN2020
 PDPM

Parameter: PASI 90 Responder
 Subgroup: Baseline BSA category: <20%, >=20%

	PBO (N=19)	ETN (N=30)	IXEQ4W (N=38)	Total (N=87)
Type 3 Analysis of Effects at Week 12 (Visit 7) [1]				
Treatment (p-value)				0.004
Baseline BSA category (p-value)				0.253
Treatment*Baseline BSA category (p-value)				0.926

Abbreviations: ETN = Etanercept; IXEQ4W = Ixekizumab Q4W; PBO = Placebo; CI = confidence interval; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; NRI = nonresponder imputation; Ns = number of patients in each subgroup.

See complete footnote on last page of the output.

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

PASI 75, PASI 90 and PASI 100 Response Rates at Week 12 (NRI)
 By Demographic, Geographic Region, Baseline Disease Severity, Previous Psoriasis Therapy,
 Duration of Disease Subgroup
 Intent to Treat Population in Etanercept (ETN) Approved Countries
 I1F-MC-RHCD - Double-Blind Treatment Period

Page 47 of 82
 11:16 06JAN2020
 PDPM

Parameter: PASI 90 Responder
 Subgroup: Baseline BSA category: <20%, >=20%

	PBO (N=19)	ETN (N=30)	IXEQ4W (N=38)	Total (N=87)
Baseline BSA category: <20% (Ns)	3	3	8	14
Response at Week 12 (Visit 7) (NRI) [2]	0	2 (66.7)	7 (87.5)	9 (64.3)
95% CI [3]	(0.0, 0.0)	(13.3, 100.0)	(64.6, 100.0)	(39.2, 89.4)
Risk Difference (95% CI) vs. PBO [4]		66.67 (-28.25, 99.16)	87.50 (15.78, 99.68)	
Relative Risk (95% CI) vs. PBO [4,5]		5.00 (0.35, 70.80)	6.18 (0.47, 81.34)	
Odds Ratio (95% CI) vs. PBO [4,5]		11.67 (0.32, 422.14)	35.00 (1.12, >999)	
p-value vs. PBO [4]		0.400	0.024	
Risk Difference (95% CI) vs. ETN [4]			20.83 (-33.89, 80.34)	
Relative Risk (95% CI) vs. ETN [4,5]			1.31 (0.57, 3.05)	
Odds Ratio (95% CI) vs. ETN [4,5]			3.50 (0.03, 313.16)	
p-value vs. ETN [4]			0.491	

Abbreviations: ETN = Etanercept; IXEQ4W = Ixekizumab Q4W; PBO = Placebo; CI = confidence interval; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; NRI = nonresponder imputation; Ns = number of patients in each subgroup.

See complete footnote on last page of the output.

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

PASI 75, PASI 90 and PASI 100 Response Rates at Week 12 (NRI)
 By Demographic, Geographic Region, Baseline Disease Severity, Previous Psoriasis Therapy,
 Duration of Disease Subgroup
 Intent to Treat Population in Etanercept (ETN) Approved Countries
 I1F-MC-RHCD - Double-Blind Treatment Period

Page 48 of 82
 11:16 06JAN2020
 PDPM

Parameter: PASI 90 Responder
 Subgroup: Baseline BSA category: <20%, >=20%

	PBO (N=19)	ETN (N=30)	IXEQ4W (N=38)	Total (N=87)
Baseline BSA category: >=20% (Ns)	16	27	30	73
Response at Week 12 (Visit 7) (NRI) [2]	0	10 (37.0)	22 (73.3)	32 (43.8)
95% CI [3]	(0.0, 0.0)	(18.8, 55.3)	(57.5, 89.2)	(32.5, 55.2)
Risk Difference (95% CI) vs. PBO [4]		37.04 (10.47, 57.63)	73.33 (47.62, 87.72)	
Relative Risk (95% CI) vs. PBO [4,5]		12.60 (0.79, 201.20)	24.34 (1.58, 376.15)	
Odds Ratio (95% CI) vs. PBO [4,5]		19.80 (1.07, 365.53)	87.35 (4.70, >999)	
p-value vs. PBO [4]		0.007	<0.001	
Risk Difference (95% CI) vs. ETN [4]			36.30 (9.58, 58.84)	
Relative Risk (95% CI) vs. ETN [4,5]			1.98 (1.16, 3.39)	
Odds Ratio (95% CI) vs. ETN [4,5]			4.68 (1.34, 16.83)	
p-value vs. ETN [4]			0.008	

Abbreviations: ETN = Etanercept; IXEQ4W = Ixekizumab Q4W; PBO = Placebo; CI = confidence interval; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; NRI = nonresponder imputation; Ns = number of patients in each subgroup.

See complete footnote on last page of the output.

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

PASI 75, PASI 90 and PASI 100 Response Rates at Week 12 (NRI)
 By Demographic, Geographic Region, Baseline Disease Severity, Previous Psoriasis Therapy,
 Duration of Disease Subgroup
 Intent to Treat Population in Etanercept (ETN) Approved Countries
 I1F-MC-RHCD - Double-Blind Treatment Period

Page 49 of 82
 11:16 06JAN2020
 PDPM

Parameter: PASI 90 Responder
 Subgroup: Previous Nonbiologic Systemic Therapy: Never used, Ever used

	PBO (N=19)	ETN (N=30)	IXEQ4W (N=38)	Total (N=87)
Type 3 Analysis of Effects at Week 12 (Visit 7) [1]				
Treatment (p-value)				<0.001
Previous Nonbiologic Systemic Therapy (p-value)				0.677
Treatment*Previous Nonbiologic Systemic Therapy (p-value)				0.631

Abbreviations: ETN = Etanercept; IXEQ4W = Ixekizumab Q4W; PBO = Placebo; CI = confidence interval; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; NRI = nonresponder imputation; Ns = number of patients in each subgroup.

See complete footnote on last page of the output.

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

PASI 75, PASI 90 and PASI 100 Response Rates at Week 12 (NRI)
 By Demographic, Geographic Region, Baseline Disease Severity, Previous Psoriasis Therapy,
 Duration of Disease Subgroup
 Intent to Treat Population in Etanercept (ETN) Approved Countries
 I1F-MC-RHCD - Double-Blind Treatment Period

Page 50 of 82
 11:16 06JAN2020
 PDPM

Parameter: PASI 90 Responder
 Subgroup: Previous Nonbiologic Systemic Therapy: Never used, Ever used

	PBO (N=19)	ETN (N=30)	IXEQ4W (N=38)	Total (N=87)
Previous Nonbiologic Systemic Therapy: Never used (Ns)	15	15	27	57
Response at Week 12 (Visit 7) (NRI) [2]	0	7 (46.7)	20 (74.1)	27 (47.4)
95% CI [3]	(0.0, 0.0)	(21.4, 71.9)	(57.5, 90.6)	(34.4, 60.3)
Risk Difference (95% CI) vs. PBO [4]		46.67 (19.16, 73.41)	74.07 (50.32, 88.89)	
Relative Risk (95% CI) vs. PBO [4,5]		15.00 (0.94, 240.53)	23.11 (1.50, 356.27)	
Odds Ratio (95% CI) vs. PBO [4,5]		27.35 (1.39, 539.83)	84.73 (4.49, >999)	
p-value vs. PBO [4]		0.006	<0.001	
Risk Difference (95% CI) vs. ETN [4]			27.41 (-5.60, 56.07)	
Relative Risk (95% CI) vs. ETN [4,5]			1.59 (0.88, 2.85)	
Odds Ratio (95% CI) vs. ETN [4,5]			3.27 (0.71, 15.11)	
p-value vs. ETN [4]			0.100	

Abbreviations: ETN = Etanercept; IXEQ4W = Ixekizumab Q4W; PBO = Placebo; CI = confidence interval; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; NRI = nonresponder imputation; Ns = number of patients in each subgroup.

See complete footnote on last page of the output.

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

PASI 75, PASI 90 and PASI 100 Response Rates at Week 12 (NRI)
 By Demographic, Geographic Region, Baseline Disease Severity, Previous Psoriasis Therapy,
 Duration of Disease Subgroup
 Intent to Treat Population in Etanercept (ETN) Approved Countries
 I1F-MC-RHCD - Double-Blind Treatment Period

Page 51 of 82
 11:16 06JAN2020
 PDPM

Parameter: PASI 90 Responder
 Subgroup: Previous Nonbiologic Systemic Therapy: Never used, Ever used

	PBO (N=19)	ETN (N=30)	IXEQ4W (N=38)	Total (N=87)
Previous Nonbiologic Systemic Therapy: Ever used (Ns)	4	15	11	30
Response at Week 12 (Visit 7) (NRI) [2]	0	5 (33.3)	9 (81.8)	14 (46.7)
95% CI [3]	(0.0, 0.0)	(9.5, 57.2)	(59.0, 100.0)	(28.8, 64.5)
Risk Difference (95% CI) vs. PBO [4]		33.33 (-28.82, 62.30)	81.82 (17.79, 97.72)	
Relative Risk (95% CI) vs. PBO [4,5]		3.19 (0.22, 47.43)	7.43 (0.54, 102.81)	
Odds Ratio (95% CI) vs. PBO [4,5]		4.71 (0.21, 104.49)	34.20 (1.34, 870.55)	
p-value vs. PBO [4]		0.530	0.011	
Risk Difference (95% CI) vs. ETN [4]			48.48 (7.31, 76.74)	
Relative Risk (95% CI) vs. ETN [4,5]			2.45 (1.14, 5.29)	
Odds Ratio (95% CI) vs. ETN [4,5]			9.00 (1.10, 106.43)	
p-value vs. ETN [4]			0.021	

Abbreviations: ETN = Etanercept; IXEQ4W = Ixekizumab Q4W; PBO = Placebo; CI = confidence interval; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; NRI = nonresponder imputation; Ns = number of patients in each subgroup.

See complete footnote on last page of the output.

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

PASI 75, PASI 90 and PASI 100 Response Rates at Week 12 (NRI)
 By Demographic, Geographic Region, Baseline Disease Severity, Previous Psoriasis Therapy,
 Duration of Disease Subgroup
 Intent to Treat Population in Etanercept (ETN) Approved Countries
 I1F-MC-RHCD - Double-Blind Treatment Period

Page 52 of 82
 11:16 06JAN2020
 PDPM

Parameter: PASI 90 Responder
 Subgroup: Duration of Disease: >0.5 year and <=2 years, >2 years

	PBO (N=19)	ETN (N=30)	IXEQ4W (N=38)	Total (N=87)
--	---------------	---------------	------------------	-----------------

Type 3 Analysis of Effects at Week 12 (Visit 7) [1]

Treatment (p-value)	<0.001
Duration of Disease (p-value)	0.613
Treatment*Duration of Disease (p-value)	0.856

Abbreviations: ETN = Etanercept; IXEQ4W = Ixekizumab Q4W; PBO = Placebo; CI = confidence interval; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; NRI = nonresponder imputation; Ns = number of patients in each subgroup.

See complete footnote on last page of the output.

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

PASI 75, PASI 90 and PASI 100 Response Rates at Week 12 (NRI)
 By Demographic, Geographic Region, Baseline Disease Severity, Previous Psoriasis Therapy,
 Duration of Disease Subgroup
 Intent to Treat Population in Etanercept (ETN) Approved Countries
 I1F-MC-RHCD - Double-Blind Treatment Period

Page 53 of 82
 11:16 06JAN2020
 PDPM

Parameter: PASI 90 Responder
 Subgroup: Duration of Disease: >0.5 year and <=2 years, >2 years

	PBO (N=19)	ETN (N=30)	IXEQ4W (N=38)	Total (N=87)
Duration of Disease: >0.5 year and <=2 years (Ns)	7	5	11	23
Response at Week 12 (Visit 7) (NRI) [2]	0	3 (60.0)	9 (81.8)	12 (52.2)
95% CI [3]	(0.0, 0.0)	(17.1, 100.0)	(59.0, 100.0)	(31.8, 72.6)
Risk Difference (95% CI) vs. PBO [4]		60.00 (5.81, 94.73)	81.82 (37.83, 97.72)	
Relative Risk (95% CI) vs. PBO [4,5]		9.55 (0.61, 149.52)	12.39 (0.84, 182.71)	
Odds Ratio (95% CI) vs. PBO [4,5]		21.00 (0.78, 564.14)	57.00 (2.36, >999)	
p-value vs. PBO [4]		0.045	0.002	
Risk Difference (95% CI) vs. ETN [4]			21.82 (-26.10, 71.61)	
Relative Risk (95% CI) vs. ETN [4,5]			1.36 (0.63, 2.94)	
Odds Ratio (95% CI) vs. ETN [4,5]			3.00 (0.14, 56.28)	
p-value vs. ETN [4]			0.547	

Abbreviations: ETN = Etanercept; IXEQ4W = Ixekizumab Q4W; PBO = Placebo; CI = confidence interval; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; NRI = nonresponder imputation; Ns = number of patients in each subgroup.

See complete footnote on last page of the output.

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

PASI 75, PASI 90 and PASI 100 Response Rates at Week 12 (NRI)
 By Demographic, Geographic Region, Baseline Disease Severity, Previous Psoriasis Therapy,
 Duration of Disease Subgroup
 Intent to Treat Population in Etanercept (ETN) Approved Countries
 I1F-MC-RHCD - Double-Blind Treatment Period

Page 54 of 82
 11:16 06JAN2020
 PDPM

Parameter: PASI 90 Responder
 Subgroup: Duration of Disease: >0.5 year and <=2 years, >2 years

	PBO (N=19)	ETN (N=30)	IXEQ4W (N=38)	Total (N=87)
Duration of Disease: >2 years (Ns)	12	23	25	60
Response at Week 12 (Visit 7) (NRI) [2]	0	9 (39.1)	20 (80.0)	29 (48.3)
95% CI [3]	(0.0, 0.0)	(19.2, 59.1)	(64.3, 95.7)	(35.7, 61.0)
Risk Difference (95% CI) vs. PBO [4]		39.13 (7.22, 61.46)	80.00 (51.59, 93.17)	
Relative Risk (95% CI) vs. PBO [4,5]		10.11 (0.64, 159.65)	20.10 (1.32, 305.88)	
Odds Ratio (95% CI) vs. PBO [4,5]		16.38 (0.86, 310.67)	93.18 (4.74, >999)	
p-value vs. PBO [4]		0.015	<0.001	
Risk Difference (95% CI) vs. ETN [4]			40.87 (11.49, 64.33)	
Relative Risk (95% CI) vs. ETN [4,5]			2.04 (1.18, 3.53)	
Odds Ratio (95% CI) vs. ETN [4,5]			6.22 (1.47, 28.27)	
p-value vs. ETN [4]			0.007	

Abbreviations: ETN = Etanercept; IXEQ4W = Ixekizumab Q4W; PBO = Placebo; CI = confidence interval; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; NRI = nonresponder imputation; Ns = number of patients in each subgroup.

See complete footnote on last page of the output.

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

PASI 75, PASI 90 and PASI 100 Response Rates at Week 12 (NRI)
 By Demographic, Geographic Region, Baseline Disease Severity, Previous Psoriasis Therapy,
 Duration of Disease Subgroup
 Intent to Treat Population in Etanercept (ETN) Approved Countries
 I1F-MC-RHCD - Double-Blind Treatment Period

Page 55 of 82
 11:16 06JAN2020
 PDPM

Parameter: PASI 100 Responder
 Subgroup: Gender: Male, Female

	PBO (N=19)	ETN (N=30)	IXEQ4W (N=38)	Total (N=87)
Type 3 Analysis of Effects at Week 12 (Visit 7) [1]				
Treatment (p-value)				<0.001
Gender (p-value)				0.622
Treatment*Gender (p-value)				0.906

Abbreviations: ETN = Etanercept; IXEQ4W = Ixekizumab Q4W; PBO = Placebo; CI = confidence interval; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; NRI = nonresponder imputation; Ns = number of patients in each subgroup.

See complete footnote on last page of the output.

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

PASI 75, PASI 90 and PASI 100 Response Rates at Week 12 (NRI)
 By Demographic, Geographic Region, Baseline Disease Severity, Previous Psoriasis Therapy,
 Duration of Disease Subgroup
 Intent to Treat Population in Etanercept (ETN) Approved Countries
 I1F-MC-RHCD - Double-Blind Treatment Period

Page 56 of 82
 11:16 06JAN2020
 PDPM

Parameter: PASI 100 Responder
 Subgroup: Gender: Male, Female

	PBO (N=19)	ETN (N=30)	IXEQ4W (N=38)	Total (N=87)
Gender: Male (Ns)	9	12	20	41
Response at Week 12 (Visit 7) (NRI) [2]	0	1 (8.3)	11 (55.0)	12 (29.3)
95% CI [3]	(0.0, 0.0)	(0.0, 24.0)	(33.2, 76.8)	(15.3, 43.2)
Risk Difference (95% CI) vs. PBO [4]		8.33 (-25.36, 38.48)	55.00 (12.36, 76.94)	
Relative Risk (95% CI) vs. PBO [4,5]		2.28 (0.10, 49.98)	10.66 (0.70, 162.60)	
Odds Ratio (95% CI) vs. PBO [4,5]		2.48 (0.09, 68.14)	23.00 (1.18, 448.68)	
p-value vs. PBO [4]		>0.999	0.005	
Risk Difference (95% CI) vs. ETN [4]			46.67 (8.32, 72.31)	
Relative Risk (95% CI) vs. ETN [4,5]			6.60 (0.97, 44.93)	
Odds Ratio (95% CI) vs. ETN [4,5]			13.44 (1.34, 630.02)	
p-value vs. ETN [4]			0.011	

Abbreviations: ETN = Etanercept; IXEQ4W = Ixekizumab Q4W; PBO = Placebo; CI = confidence interval; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; NRI = nonresponder imputation; Ns = number of patients in each subgroup.

See complete footnote on last page of the output.

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

PASI 75, PASI 90 and PASI 100 Response Rates at Week 12 (NRI)
 By Demographic, Geographic Region, Baseline Disease Severity, Previous Psoriasis Therapy,
 Duration of Disease Subgroup
 Intent to Treat Population in Etanercept (ETN) Approved Countries
 I1F-MC-RHCD - Double-Blind Treatment Period

Page 57 of 82
 11:16 06JAN2020
 PDPM

Parameter: PASI 100 Responder
 Subgroup: Gender: Male, Female

	PBO (N=19)	ETN (N=30)	IXEQ4W (N=38)	Total (N=87)
Gender: Female (Ns)	10	18	18	46
Response at Week 12 (Visit 7) (NRI) [2]	0	4 (22.2)	12 (66.7)	16 (34.8)
95% CI [3]	(0.0, 0.0)	(3.0, 41.4)	(44.9, 88.4)	(21.0, 48.5)
Risk Difference (95% CI) vs. PBO [4]		22.22 (-10.63, 47.64)	66.67 (26.21, 86.66)	
Relative Risk (95% CI) vs. PBO [4,5]		5.11 (0.30, 85.86)	14.19 (0.93, 216.12)	
Odds Ratio (95% CI) vs. PBO [4,5]		6.52 (0.32, 134.59)	40.38 (2.03, 804.01)	
p-value vs. PBO [4]		0.265	<0.001	
Risk Difference (95% CI) vs. ETN [4]			44.44 (10.78, 70.93)	
Relative Risk (95% CI) vs. ETN [4,5]			3.00 (1.19, 7.56)	
Odds Ratio (95% CI) vs. ETN [4,5]			7.00 (1.31, 40.86)	
p-value vs. ETN [4]			0.018	

Abbreviations: ETN = Etanercept; IXEQ4W = Ixekizumab Q4W; PBO = Placebo; CI = confidence interval; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; NRI = nonresponder imputation; Ns = number of patients in each subgroup.

See complete footnote on last page of the output.

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

PASI 75, PASI 90 and PASI 100 Response Rates at Week 12 (NRI)
 By Demographic, Geographic Region, Baseline Disease Severity, Previous Psoriasis Therapy,
 Duration of Disease Subgroup
 Intent to Treat Population in Etanercept (ETN) Approved Countries
 I1F-MC-RHCD - Double-Blind Treatment Period

Page 58 of 82
 11:16 06JAN2020
 PDPM

Parameter: PASI 100 Responder
 Subgroup: Age Group (years): <12, >=12

	PBO (N=19)	ETN (N=30)	IXEQ4W (N=38)	Total (N=87)
Type 3 Analysis of Effects at Week 12 (Visit 7) [1]				
Treatment (p-value)				0.002
Age Group (years) (p-value)				0.660
Treatment*Age Group (years) (p-value)				0.901

Abbreviations: ETN = Etanercept; IXEQ4W = Ixekizumab Q4W; PBO = Placebo; CI = confidence interval; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; NRI = nonresponder imputation; Ns = number of patients in each subgroup.

See complete footnote on last page of the output.

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

PASI 75, PASI 90 and PASI 100 Response Rates at Week 12 (NRI)
 By Demographic, Geographic Region, Baseline Disease Severity, Previous Psoriasis Therapy,
 Duration of Disease Subgroup
 Intent to Treat Population in Etanercept (ETN) Approved Countries
 I1F-MC-RHCD - Double-Blind Treatment Period

Page 59 of 82
 11:16 06JAN2020
 PDPM

Parameter: PASI 100 Responder
 Subgroup: Age Group (years): <12, >=12

	PBO (N=19)	ETN (N=30)	IXEQ4W (N=38)	Total (N=87)
Age Group (years): <12 (Ns)	5	6	10	21
Response at Week 12 (Visit 7) (NRI) [2]	0	1 (16.7)	6 (60.0)	7 (33.3)
95% CI [3]	(0.0, 0.0)	(0.0, 46.5)	(29.6, 90.4)	(13.2, 53.5)
Risk Difference (95% CI) vs. PBO [4]		16.67 (-39.10, 64.12)	60.00 (6.69, 87.84)	
Relative Risk (95% CI) vs. PBO [4,5]		2.54 (0.13, 50.60)	6.81 (0.46, 99.82)	
Odds Ratio (95% CI) vs. PBO [4,5]		3.00 (0.10, 90.96)	15.89 (0.69, 365.14)	
p-value vs. PBO [4]		>0.999	0.044	
Risk Difference (95% CI) vs. ETN [4]			43.33 (-11.54, 78.68)	
Relative Risk (95% CI) vs. ETN [4,5]			3.60 (0.56, 23.11)	
Odds Ratio (95% CI) vs. ETN [4,5]			7.50 (0.47, 412.49)	
p-value vs. ETN [4]			0.145	

Abbreviations: ETN = Etanercept; IXEQ4W = Ixekizumab Q4W; PBO = Placebo; CI = confidence interval; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; NRI = nonresponder imputation; Ns = number of patients in each subgroup.

See complete footnote on last page of the output.

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

PASI 75, PASI 90 and PASI 100 Response Rates at Week 12 (NRI)
 By Demographic, Geographic Region, Baseline Disease Severity, Previous Psoriasis Therapy,
 Duration of Disease Subgroup
 Intent to Treat Population in Etanercept (ETN) Approved Countries
 I1F-MC-RHCD - Double-Blind Treatment Period

Page 60 of 82
 11:16 06JAN2020
 PDPM

Parameter: PASI 100 Responder
 Subgroup: Age Group (years): <12, >=12

	PBO (N=19)	ETN (N=30)	IXEQ4W (N=38)	Total (N=87)
Age Group (years): >=12 (Ns)	14	24	28	66
Response at Week 12 (Visit 7) (NRI) [2]	0	4 (16.7)	17 (60.7)	21 (31.8)
95% CI [3]	(0.0, 0.0)	(1.8, 31.6)	(42.6, 78.8)	(20.6, 43.1)
Risk Difference (95% CI) vs. PBO [4]		16.67 (-7.71, 37.42)	60.71 (35.14, 78.50)	
Relative Risk (95% CI) vs. PBO [4,5]		5.33 (0.31, 91.96)	17.81 (1.15, 275.53)	
Odds Ratio (95% CI) vs. PBO [4,5]		6.37 (0.32, 127.63)	44.13 (2.39, 814.74)	
p-value vs. PBO [4]		0.276	<0.001	
Risk Difference (95% CI) vs. ETN [4]			44.05 (14.86, 66.13)	
Relative Risk (95% CI) vs. ETN [4,5]			3.64 (1.42, 9.35)	
Odds Ratio (95% CI) vs. ETN [4,5]			7.73 (1.81, 38.06)	
p-value vs. ETN [4]			0.002	

Abbreviations: ETN = Etanercept; IXEQ4W = Ixekizumab Q4W; PBO = Placebo; CI = confidence interval; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; NRI = nonresponder imputation; Ns = number of patients in each subgroup.

See complete footnote on last page of the output.

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

PASI 75, PASI 90 and PASI 100 Response Rates at Week 12 (NRI)
 By Demographic, Geographic Region, Baseline Disease Severity, Previous Psoriasis Therapy,
 Duration of Disease Subgroup
 Intent to Treat Population in Etanercept (ETN) Approved Countries
 I1F-MC-RHCD - Double-Blind Treatment Period

Page 61 of 82
 11:16 06JAN2020
 PDPM

Parameter: PASI 100 Responder
 Subgroup: Weight Category: <=50 kg, >50 kg

	PBO (N=19)	ETN (N=30)	IXEQ4W (N=38)	Total (N=87)
Type 3 Analysis of Effects at Week 12 (Visit 7) [1]				
Treatment (p-value)				<0.001
Weight Category (p-value)				0.194
Treatment*Weight Category (p-value)				0.738

Abbreviations: ETN = Etanercept; IXEQ4W = Ixekizumab Q4W; PBO = Placebo; CI = confidence interval; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; NRI = nonresponder imputation; Ns = number of patients in each subgroup.

See complete footnote on last page of the output.

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

PASI 75, PASI 90 and PASI 100 Response Rates at Week 12 (NRI)
 By Demographic, Geographic Region, Baseline Disease Severity, Previous Psoriasis Therapy,
 Duration of Disease Subgroup
 Intent to Treat Population in Etanercept (ETN) Approved Countries
 I1F-MC-RHCD - Double-Blind Treatment Period

Page 62 of 82
 11:16 06JAN2020
 PDPM

Parameter: PASI 100 Responder
 Subgroup: Weight Category: <=50 kg, >50 kg

	PBO (N=19)	ETN (N=30)	IXEQ4W (N=38)	Total (N=87)
Weight Category: <=50 kg (Ns)	5	8	11	24
Response at Week 12 (Visit 7) (NRI) [2]	0	3 (37.5)	8 (72.7)	11 (45.8)
95% CI [3]	(0.0, 0.0)	(4.0, 71.0)	(46.4, 99.0)	(25.9, 65.8)
Risk Difference (95% CI) vs. PBO [4]		37.50 (-19.37, 75.51)	72.73 (10.80, 94.70)	
Relative Risk (95% CI) vs. PBO [4,5]		4.53 (0.29, 71.73)	8.13 (0.57, 116.82)	
Odds Ratio (95% CI) vs. PBO [4,5]		7.00 (0.29, 170.05)	26.71 (1.14, 624.23)	
p-value vs. PBO [4]		0.231	0.026	
Risk Difference (95% CI) vs. ETN [4]			35.23 (-12.83, 72.44)	
Relative Risk (95% CI) vs. ETN [4,5]			1.94 (0.74, 5.09)	
Odds Ratio (95% CI) vs. ETN [4,5]			4.44 (0.45, 47.55)	
p-value vs. ETN [4]			0.181	

Abbreviations: ETN = Etanercept; IXEQ4W = Ixekizumab Q4W; PBO = Placebo; CI = confidence interval; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; NRI = nonresponder imputation; Ns = number of patients in each subgroup.

See complete footnote on last page of the output.

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

PASI 75, PASI 90 and PASI 100 Response Rates at Week 12 (NRI)
 By Demographic, Geographic Region, Baseline Disease Severity, Previous Psoriasis Therapy,
 Duration of Disease Subgroup
 Intent to Treat Population in Etanercept (ETN) Approved Countries
 I1F-MC-RHCD - Double-Blind Treatment Period

Page 63 of 82
 11:16 06JAN2020
 PDPM

Parameter: PASI 100 Responder
 Subgroup: Weight Category: <=50 kg, >50 kg

	PBO (N=19)	ETN (N=30)	IXEQ4W (N=38)	Total (N=87)
Weight Category: >50 kg (Ns)	14	22	27	63
Response at Week 12 (Visit 7) (NRI) [2]	0	2 (9.1)	15 (55.6)	17 (27.0)
95% CI [3]	(0.0, 0.0)	(0.0, 21.1)	(36.8, 74.3)	(16.0, 37.9)
Risk Difference (95% CI) vs. PBO [4]		9.09 (-14.53, 29.43)	55.56 (23.04, 74.52)	
Relative Risk (95% CI) vs. PBO [4,5]		3.22 (0.17, 62.42)	16.35 (1.05, 254.00)	
Odds Ratio (95% CI) vs. PBO [4,5]		3.54 (0.16, 79.29)	35.96 (1.95, 664.08)	
p-value vs. PBO [4]		0.511	<0.001	
Risk Difference (95% CI) vs. ETN [4]			46.46 (16.95, 67.77)	
Relative Risk (95% CI) vs. ETN [4,5]			6.11 (1.56, 23.90)	
Odds Ratio (95% CI) vs. ETN [4,5]			12.50 (2.18, 124.58)	
p-value vs. ETN [4]			<0.001	

Abbreviations: ETN = Etanercept; IXEQ4W = Ixekizumab Q4W; PBO = Placebo; CI = confidence interval; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; NRI = nonresponder imputation; Ns = number of patients in each subgroup.

See complete footnote on last page of the output.

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

PASI 75, PASI 90 and PASI 100 Response Rates at Week 12 (NRI)
 By Demographic, Geographic Region, Baseline Disease Severity, Previous Psoriasis Therapy,
 Duration of Disease Subgroup
 Intent to Treat Population in Etanercept (ETN) Approved Countries
 I1F-MC-RHCD - Double-Blind Treatment Period

Page 64 of 82
 11:16 06JAN2020
 PDPM

Parameter: PASI 100 Responder
 Subgroup: Ethnicity: Not Hispanic or Latino, Hispanic or Latino

	PBO (N=19)	ETN (N=30)	IXEQ4W (N=38)	Total (N=87)
Type 3 Analysis of Effects at Week 12 (Visit 7) [1]				
Treatment (p-value)				0.003
Ethnicity (p-value)				0.983
Treatment*Ethnicity (p-value)				0.554

Abbreviations: ETN = Etanercept; IXEQ4W = Ixekizumab Q4W; PBO = Placebo; CI = confidence interval; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; NRI = nonresponder imputation; Ns = number of patients in each subgroup.

See complete footnote on last page of the output.

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

PASI 75, PASI 90 and PASI 100 Response Rates at Week 12 (NRI)
 By Demographic, Geographic Region, Baseline Disease Severity, Previous Psoriasis Therapy,
 Duration of Disease Subgroup
 Intent to Treat Population in Etanercept (ETN) Approved Countries
 I1F-MC-RHCD - Double-Blind Treatment Period

Page 65 of 82
 11:16 06JAN2020
 PDPM

Parameter: PASI 100 Responder
 Subgroup: Ethnicity: Not Hispanic or Latino, Hispanic or Latino

	PBO (N=19)	ETN (N=30)	IXEQ4W (N=38)	Total (N=87)
Ethnicity: Not Hispanic or Latino (Ns)	15	23	30	68
Response at Week 12 (Visit 7) (NRI) [2]	0	5 (21.7)	18 (60.0)	23 (33.8)
95% CI [3]	(0.0, 0.0)	(4.9, 38.6)	(42.5, 77.5)	(22.6, 45.1)
Risk Difference (95% CI) vs. PBO [4]		21.74 (-3.60, 43.84)	60.00 (32.29, 77.34)	
Relative Risk (95% CI) vs. PBO [4,5]		7.26 (0.43, 122.10)	18.80 (1.21, 291.69)	
Odds Ratio (95% CI) vs. PBO [4,5]		9.22 (0.47, 180.12)	45.88 (2.51, 838.97)	
p-value vs. PBO [4]		0.136	<0.001	
Risk Difference (95% CI) vs. ETN [4]			38.26 (9.23, 61.31)	
Relative Risk (95% CI) vs. ETN [4,5]			2.76 (1.21, 6.32)	
Odds Ratio (95% CI) vs. ETN [4,5]			5.40 (1.38, 23.14)	
p-value vs. ETN [4]			0.011	

Abbreviations: ETN = Etanercept; IXEQ4W = Ixekizumab Q4W; PBO = Placebo; CI = confidence interval; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; NRI = nonresponder imputation; Ns = number of patients in each subgroup.

See complete footnote on last page of the output.

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

PASI 75, PASI 90 and PASI 100 Response Rates at Week 12 (NRI)
 By Demographic, Geographic Region, Baseline Disease Severity, Previous Psoriasis Therapy,
 Duration of Disease Subgroup
 Intent to Treat Population in Etanercept (ETN) Approved Countries
 I1F-MC-RHCD - Double-Blind Treatment Period

Page 66 of 82
 11:16 06JAN2020
 PDPM

Parameter: PASI 100 Responder
 Subgroup: Ethnicity: Not Hispanic or Latino, Hispanic or Latino

	PBO (N=19)	ETN (N=30)	IXEQ4W (N=38)	Total (N=87)
Ethnicity: Hispanic or Latino (Ns)	4	7	6	17
Response at Week 12 (Visit 7) (NRI) [2]	0	0	4 (66.7)	4 (23.5)
95% CI [3]	(0.0, 0.0)	(0.0, 0.0)	(28.9, 100.0)	(3.4, 43.7)
Risk Difference (95% CI) vs. PBO [4]		NA	66.67 (-0.49, 95.67)	
Relative Risk (95% CI) vs. PBO [4,5]		NA	6.23 (0.43, 89.35)	
Odds Ratio (95% CI) vs. PBO [4,5]		NA	16.20 (0.59, 441.68)	
p-value vs. PBO [4]		NA	0.076	
Risk Difference (95% CI) vs. ETN [4]			66.67 (14.33, 95.67)	
Relative Risk (95% CI) vs. ETN [4,5]			10.38 (0.68, 158.66)	
Odds Ratio (95% CI) vs. ETN [4,5]			27.00 (1.04, 698.79)	
p-value vs. ETN [4]			0.021	

Abbreviations: ETN = Etanercept; IXEQ4W = Ixekizumab Q4W; PBO = Placebo; CI = confidence interval; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; NRI = nonresponder imputation; Ns = number of patients in each subgroup.

See complete footnote on last page of the output.

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

PASI 75, PASI 90 and PASI 100 Response Rates at Week 12 (NRI)
 By Demographic, Geographic Region, Baseline Disease Severity, Previous Psoriasis Therapy,
 Duration of Disease Subgroup
 Intent to Treat Population in Etanercept (ETN) Approved Countries
 I1F-MC-RHCD - Double-Blind Treatment Period

Page 67 of 82
 11:16 06JAN2020
 PDPM

Parameter: PASI 100 Responder
 Subgroup: Geographic Region: Europe Union, Rest of the World

	PBO (N=19)	ETN (N=30)	IXEQ4W (N=38)	Total (N=87)
--	---------------	---------------	------------------	-----------------

Type 3 Analysis of Effects at Week 12 (Visit 7) [1]

Treatment (p-value)	<0.001
Geographic Region (p-value)	0.919
Treatment*Geographic Region (p-value)	0.840

Abbreviations: ETN = Etanercept; IXEQ4W = Ixekizumab Q4W; PBO = Placebo; CI = confidence interval; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; NRI = nonresponder imputation; Ns = number of patients in each subgroup.

See complete footnote on last page of the output.

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

PASI 75, PASI 90 and PASI 100 Response Rates at Week 12 (NRI)
 By Demographic, Geographic Region, Baseline Disease Severity, Previous Psoriasis Therapy,
 Duration of Disease Subgroup
 Intent to Treat Population in Etanercept (ETN) Approved Countries
 I1F-MC-RHCD - Double-Blind Treatment Period

Page 68 of 82
 11:16 06JAN2020
 PDPM

Parameter: PASI 100 Responder
 Subgroup: Geographic Region: Europe Union, Rest of the World

	PBO (N=19)	ETN (N=30)	IXEQ4W (N=38)	Total (N=87)
Geographic Region: Europe Union (Ns)	13	21	26	60
Response at Week 12 (Visit 7) (NRI) [2]	0	4 (19.0)	17 (65.4)	21 (35.0)
95% CI [3]	(0.0, 0.0)	(2.3, 35.8)	(47.1, 83.7)	(22.9, 47.1)
Risk Difference (95% CI) vs. PBO [4]		19.05 (-8.42, 42.03)	65.38 (38.57, 82.79)	
Relative Risk (95% CI) vs. PBO [4,5]		5.65 (0.33, 96.86)	17.83 (1.16, 274.39)	
Odds Ratio (95% CI) vs. PBO [4,5]		6.94 (0.34, 140.40)	49.74 (2.65, 932.48)	
p-value vs. PBO [4]		0.144	<0.001	
Risk Difference (95% CI) vs. ETN [4]			46.34 (14.09, 68.81)	
Relative Risk (95% CI) vs. ETN [4,5]			3.43 (1.36, 8.66)	
Odds Ratio (95% CI) vs. ETN [4,5]			8.03 (1.78, 41.10)	
p-value vs. ETN [4]			0.003	

Abbreviations: ETN = Etanercept; IXEQ4W = Ixekizumab Q4W; PBO = Placebo; CI = confidence interval; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; NRI = nonresponder imputation; Ns = number of patients in each subgroup.

See complete footnote on last page of the output.

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

PASI 75, PASI 90 and PASI 100 Response Rates at Week 12 (NRI)
 By Demographic, Geographic Region, Baseline Disease Severity, Previous Psoriasis Therapy,
 Duration of Disease Subgroup
 Intent to Treat Population in Etanercept (ETN) Approved Countries
 I1F-MC-RHCD - Double-Blind Treatment Period

Page 69 of 82
 11:16 06JAN2020
 PDPM

Parameter: PASI 100 Responder
 Subgroup: Geographic Region: Europe Union, Rest of the World

	PBO (N=19)	ETN (N=30)	IXEQ4W (N=38)	Total (N=87)
Geographic Region: Rest of the World (Ns)	6	9	12	27
Response at Week 12 (Visit 7) (NRI) [2]	0	1 (11.1)	6 (50.0)	7 (25.9)
95% CI [3]	(0.0, 0.0)	(0.0, 31.6)	(21.7, 78.3)	(9.4, 42.5)
Risk Difference (95% CI) vs. PBO [4]		11.11 (-35.34, 48.26)	50.00 (-2.69, 78.91)	
Relative Risk (95% CI) vs. PBO [4,5]		2.05 (0.10, 42.96)	6.76 (0.45, 102.19)	
Odds Ratio (95% CI) vs. PBO [4,5]		2.29 (0.08, 66.02)	13.00 (0.60, 281.46)	
p-value vs. PBO [4]		>0.999	0.054	
Risk Difference (95% CI) vs. ETN [4]			38.89 (-6.64, 71.74)	
Relative Risk (95% CI) vs. ETN [4,5]			4.50 (0.65, 31.08)	
Odds Ratio (95% CI) vs. ETN [4,5]			8.00 (0.62, 412.91)	
p-value vs. ETN [4]			0.159	

Abbreviations: ETN = Etanercept; IXEQ4W = Ixekizumab Q4W; PBO = Placebo; CI = confidence interval; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; NRI = nonresponder imputation; Ns = number of patients in each subgroup.

See complete footnote on last page of the output.

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

PASI 75, PASI 90 and PASI 100 Response Rates at Week 12 (NRI)
 By Demographic, Geographic Region, Baseline Disease Severity, Previous Psoriasis Therapy,
 Duration of Disease Subgroup
 Intent to Treat Population in Etanercept (ETN) Approved Countries
 I1F-MC-RHCD - Double-Blind Treatment Period

Page 70 of 82
 11:16 06JAN2020
 PDPM

Parameter: PASI 100 Responder
 Subgroup: Baseline PASI category: <20, >=20

	PBO (N=19)	ETN (N=30)	IXEQ4W (N=38)	Total (N=87)
Type 3 Analysis of Effects at Week 12 (Visit 7) [1]				
Treatment (p-value)				0.005
Baseline PASI category (p-value)				0.687
Treatment*Baseline PASI category (p-value)				0.748

Abbreviations: ETN = Etanercept; IXEQ4W = Ixekizumab Q4W; PBO = Placebo; CI = confidence interval; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; NRI = nonresponder imputation; Ns = number of patients in each subgroup.

See complete footnote on last page of the output.

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

PASI 75, PASI 90 and PASI 100 Response Rates at Week 12 (NRI)
 By Demographic, Geographic Region, Baseline Disease Severity, Previous Psoriasis Therapy,
 Duration of Disease Subgroup
 Intent to Treat Population in Etanercept (ETN) Approved Countries
 I1F-MC-RHCD - Double-Blind Treatment Period

Page 71 of 82
 11:16 06JAN2020
 PDPM

Parameter: PASI 100 Responder
 Subgroup: Baseline PASI category: <20, >=20

	PBO (N=19)	ETN (N=30)	IXEQ4W (N=38)	Total (N=87)
Baseline PASI category: <20 (Ns)	3	9	5	17
Response at Week 12 (Visit 7) (NRI) [2]	0	1 (11.1)	3 (60.0)	4 (23.5)
95% CI [3]	(0.0, 0.0)	(0.0, 31.6)	(17.1, 100.0)	(3.4, 43.7)
Risk Difference (95% CI) vs. PBO [4]		11.11 (-56.47, 48.25)	60.00 (-19.03, 94.73)	
Relative Risk (95% CI) vs. PBO [4,5]		1.11 (0.06, 21.26)	4.45 (0.32, 62.60)	
Odds Ratio (95% CI) vs. PBO [4,5]		1.24 (0.04, 38.30)	9.80 (0.33, 287.42)	
p-value vs. PBO [4]		>0.999	0.196	
Risk Difference (95% CI) vs. ETN [4]			48.89 (-8.69, 87.34)	
Relative Risk (95% CI) vs. ETN [4,5]			5.40 (0.74, 39.17)	
Odds Ratio (95% CI) vs. ETN [4,5]			12.00 (0.49, 705.98)	
p-value vs. ETN [4]			0.095	

Abbreviations: ETN = Etanercept; IXEQ4W = Ixekizumab Q4W; PBO = Placebo; CI = confidence interval; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; NRI = nonresponder imputation; Ns = number of patients in each subgroup.

See complete footnote on last page of the output.

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

PASI 75, PASI 90 and PASI 100 Response Rates at Week 12 (NRI)
 By Demographic, Geographic Region, Baseline Disease Severity, Previous Psoriasis Therapy,
 Duration of Disease Subgroup
 Intent to Treat Population in Etanercept (ETN) Approved Countries
 I1F-MC-RHCD - Double-Blind Treatment Period

Page 72 of 82
 11:16 06JAN2020
 PDPM

Parameter: PASI 100 Responder
 Subgroup: Baseline PASI category: <20, >=20

	PBO (N=19)	ETN (N=30)	IXEQ4W (N=38)	Total (N=87)
Baseline PASI category: >=20 (Ns)	16	21	33	70
Response at Week 12 (Visit 7) (NRI) [2]	0	4 (19.0)	20 (60.6)	24 (34.3)
95% CI [3]	(0.0, 0.0)	(2.3, 35.8)	(43.9, 77.3)	(23.2, 45.4)
Risk Difference (95% CI) vs. PBO [4]		19.05 (-2.68, 41.91)	60.61 (35.43, 77.09)	
Relative Risk (95% CI) vs. PBO [4,5]		6.91 (0.40, 119.46)	20.19 (1.30, 313.61)	
Odds Ratio (95% CI) vs. PBO [4,5]		8.49 (0.42, 170.13)	50.11 (2.77, 907.23)	
p-value vs. PBO [4]		0.118	<0.001	
Risk Difference (95% CI) vs. ETN [4]			41.56 (10.96, 63.01)	
Relative Risk (95% CI) vs. ETN [4,5]			3.18 (1.26, 8.01)	
Odds Ratio (95% CI) vs. ETN [4,5]			6.54 (1.58, 31.70)	
p-value vs. ETN [4]			0.005	

Abbreviations: ETN = Etanercept; IXEQ4W = Ixekizumab Q4W; PBO = Placebo; CI = confidence interval; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; NRI = nonresponder imputation; Ns = number of patients in each subgroup.

See complete footnote on last page of the output.

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

PASI 75, PASI 90 and PASI 100 Response Rates at Week 12 (NRI)
 By Demographic, Geographic Region, Baseline Disease Severity, Previous Psoriasis Therapy,
 Duration of Disease Subgroup
 Intent to Treat Population in Etanercept (ETN) Approved Countries
 I1F-MC-RHCD - Double-Blind Treatment Period

Page 73 of 82
 11:16 06JAN2020
 PDPM

Parameter: PASI 100 Responder
 Subgroup: Baseline BSA category: <20%, >=20%

	PBO (N=19)	ETN (N=30)	IXEQ4W (N=38)	Total (N=87)
Type 3 Analysis of Effects at Week 12 (Visit 7) [1]				
Treatment (p-value)				0.006
Baseline BSA category (p-value)				0.222
Treatment*Baseline BSA category (p-value)				0.918

Abbreviations: ETN = Etanercept; IXEQ4W = Ixekizumab Q4W; PBO = Placebo; CI = confidence interval; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; NRI = nonresponder imputation; Ns = number of patients in each subgroup.

See complete footnote on last page of the output.

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

PASI 75, PASI 90 and PASI 100 Response Rates at Week 12 (NRI)
 By Demographic, Geographic Region, Baseline Disease Severity, Previous Psoriasis Therapy,
 Duration of Disease Subgroup
 Intent to Treat Population in Etanercept (ETN) Approved Countries
 I1F-MC-RHCD - Double-Blind Treatment Period

Page 74 of 82
 11:16 06JAN2020
 PDPM

Parameter: PASI 100 Responder
 Subgroup: Baseline BSA category: <20%, >=20%

	PBO (N=19)	ETN (N=30)	IXEQ4W (N=38)	Total (N=87)
Baseline BSA category: <20% (Ns)	3	3	8	14
Response at Week 12 (Visit 7) (NRI) [2]	0	1 (33.3)	6 (75.0)	7 (50.0)
95% CI [3]	(0.0, 0.0)	(0.0, 86.7)	(45.0, 100.0)	(23.8, 76.2)
Risk Difference (95% CI) vs. PBO [4]		33.33 (-46.17, 90.57)	75.00 (-0.53, 96.81)	
Relative Risk (95% CI) vs. PBO [4,5]		3.00 (0.18, 51.20)	5.35 (0.40, 71.58)	
Odds Ratio (95% CI) vs. PBO [4,5]		4.20 (0.12, 151.97)	18.20 (0.67, 494.80)	
p-value vs. PBO [4]		>0.999	0.061	
Risk Difference (95% CI) vs. ETN [4]			41.67 (-28.10, 86.62)	
Relative Risk (95% CI) vs. ETN [4,5]			2.25 (0.43, 11.71)	
Odds Ratio (95% CI) vs. ETN [4,5]			6.00 (0.17, 411.49)	
p-value vs. ETN [4]			0.491	

Abbreviations: ETN = Etanercept; IXEQ4W = Ixekizumab Q4W; PBO = Placebo; CI = confidence interval; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; NRI = nonresponder imputation; Ns = number of patients in each subgroup.

See complete footnote on last page of the output.

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

PASI 75, PASI 90 and PASI 100 Response Rates at Week 12 (NRI)
 By Demographic, Geographic Region, Baseline Disease Severity, Previous Psoriasis Therapy,
 Duration of Disease Subgroup
 Intent to Treat Population in Etanercept (ETN) Approved Countries
 I1F-MC-RHCD - Double-Blind Treatment Period

Page 75 of 82
 11:16 06JAN2020
 PDPM

Parameter: PASI 100 Responder
 Subgroup: Baseline BSA category: <20%, >=20%

	PBO (N=19)	ETN (N=30)	IXEQ4W (N=38)	Total (N=87)
Baseline BSA category: >=20% (Ns)	16	27	30	73
Response at Week 12 (Visit 7) (NRI) [2]	0	4 (14.8)	17 (56.7)	21 (28.8)
95% CI [3]	(0.0, 0.0)	(1.4, 28.2)	(38.9, 74.4)	(18.4, 39.2)
Risk Difference (95% CI) vs. PBO [4]		14.81 (-6.69, 33.82)	56.67 (29.88, 74.72)	
Relative Risk (95% CI) vs. PBO [4,5]		5.40 (0.31, 94.04)	18.93 (1.21, 295.17)	
Odds Ratio (95% CI) vs. PBO [4,5]		6.32 (0.32, 125.51)	42.78 (2.35, 778.76)	
p-value vs. PBO [4]		0.279	<0.001	
Risk Difference (95% CI) vs. ETN [4]			41.85 (15.83, 63.19)	
Relative Risk (95% CI) vs. ETN [4,5]			3.83 (1.47, 9.96)	
Odds Ratio (95% CI) vs. ETN [4,5]			7.52 (1.84, 36.04)	
p-value vs. ETN [4]			0.002	

Abbreviations: ETN = Etanercept; IXEQ4W = Ixekizumab Q4W; PBO = Placebo; CI = confidence interval; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; NRI = nonresponder imputation; Ns = number of patients in each subgroup.

See complete footnote on last page of the output.

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

PASI 75, PASI 90 and PASI 100 Response Rates at Week 12 (NRI)
 By Demographic, Geographic Region, Baseline Disease Severity, Previous Psoriasis Therapy,
 Duration of Disease Subgroup
 Intent to Treat Population in Etanercept (ETN) Approved Countries
 I1F-MC-RHCD - Double-Blind Treatment Period

Page 76 of 82
 11:16 06JAN2020
 PDPM

Parameter: PASI 100 Responder
 Subgroup: Previous Nonbiologic Systemic Therapy: Never used, Ever used

	PBO (N=19)	ETN (N=30)	IXEQ4W (N=38)	Total (N=87)
Type 3 Analysis of Effects at Week 12 (Visit 7) [1]				
Treatment (p-value)				<0.001
Previous Nonbiologic Systemic Therapy (p-value)				0.850
Treatment*Previous Nonbiologic Systemic Therapy (p-value)				0.783

Abbreviations: ETN = Etanercept; IXEQ4W = Ixekizumab Q4W; PBO = Placebo; CI = confidence interval; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; NRI = nonresponder imputation; Ns = number of patients in each subgroup.

See complete footnote on last page of the output.

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

PASI 75, PASI 90 and PASI 100 Response Rates at Week 12 (NRI)
 By Demographic, Geographic Region, Baseline Disease Severity, Previous Psoriasis Therapy,
 Duration of Disease Subgroup
 Intent to Treat Population in Etanercept (ETN) Approved Countries
 I1F-MC-RHCD - Double-Blind Treatment Period

Page 77 of 82
 11:16 06JAN2020
 PDPM

Parameter: PASI 100 Responder
 Subgroup: Previous Nonbiologic Systemic Therapy: Never used, Ever used

	PBO (N=19)	ETN (N=30)	IXEQ4W (N=38)	Total (N=87)
Previous Nonbiologic Systemic Therapy: Never used (Ns)	15	15	27	57
Response at Week 12 (Visit 7) (NRI) [2]	0	3 (20.0)	17 (63.0)	20 (35.1)
95% CI [3]	(0.0, 0.0)	(0.0, 40.2)	(44.7, 81.2)	(22.7, 47.5)
Risk Difference (95% CI) vs. PBO [4]		20.00 (-5.64, 48.09)	62.96 (38.38, 80.60)	
Relative Risk (95% CI) vs. PBO [4,5]		7.00 (0.39, 124.49)	19.73 (1.27, 305.92)	
Odds Ratio (95% CI) vs. PBO [4,5]		8.68 (0.41, 184.28)	51.67 (2.79, 956.28)	
p-value vs. PBO [4]		0.224	<0.001	
Risk Difference (95% CI) vs. ETN [4]			42.96 (6.81, 67.71)	
Relative Risk (95% CI) vs. ETN [4,5]			3.15 (1.10, 9.02)	
Odds Ratio (95% CI) vs. ETN [4,5]			6.80 (1.31, 44.53)	
p-value vs. ETN [4]			0.011	

Abbreviations: ETN = Etanercept; IXEQ4W = Ixekizumab Q4W; PBO = Placebo; CI = confidence interval; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; NRI = nonresponder imputation; Ns = number of patients in each subgroup.

See complete footnote on last page of the output.

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

PASI 75, PASI 90 and PASI 100 Response Rates at Week 12 (NRI)
 By Demographic, Geographic Region, Baseline Disease Severity, Previous Psoriasis Therapy,
 Duration of Disease Subgroup
 Intent to Treat Population in Etanercept (ETN) Approved Countries
 I1F-MC-RHCD - Double-Blind Treatment Period

Page 78 of 82
 11:16 06JAN2020
 PDPM

Parameter: PASI 100 Responder
 Subgroup: Previous Nonbiologic Systemic Therapy: Never used, Ever used

	PBO (N=19)	ETN (N=30)	IXEQ4W (N=38)	Total (N=87)
Previous Nonbiologic Systemic Therapy: Ever used (Ns)	4	15	11	30
Response at Week 12 (Visit 7) (NRI) [2]	0	2 (13.3)	6 (54.5)	8 (26.7)
95% CI [3]	(0.0, 0.0)	(0.0, 30.5)	(25.1, 84.0)	(10.8, 42.5)
Risk Difference (95% CI) vs. PBO [4]		13.33 (-43.27, 43.04)	54.55 (-10.70, 83.25)	
Relative Risk (95% CI) vs. PBO [4,5]		1.45 (0.08, 25.08)	5.09 (0.36, 72.87)	
Odds Ratio (95% CI) vs. PBO [4,5]		1.67 (0.07, 41.64)	10.64 (0.46, 244.43)	
p-value vs. PBO [4]		>0.999	0.103	
Risk Difference (95% CI) vs. ETN [4]			41.21 (1.52, 72.59)	
Relative Risk (95% CI) vs. ETN [4,5]			4.09 (1.01, 16.56)	
Odds Ratio (95% CI) vs. ETN [4,5]			7.80 (0.89, 95.56)	
p-value vs. ETN [4]			0.038	

Abbreviations: ETN = Etanercept; IXEQ4W = Ixekizumab Q4W; PBO = Placebo; CI = confidence interval; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; NRI = nonresponder imputation; Ns = number of patients in each subgroup.

See complete footnote on last page of the output.

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

PASI 75, PASI 90 and PASI 100 Response Rates at Week 12 (NRI)
 By Demographic, Geographic Region, Baseline Disease Severity, Previous Psoriasis Therapy,
 Duration of Disease Subgroup
 Intent to Treat Population in Etanercept (ETN) Approved Countries
 I1F-MC-RHCD - Double-Blind Treatment Period

Page 79 of 82
 11:16 06JAN2020
 PDPM

Parameter: PASI 100 Responder
 Subgroup: Duration of Disease: >0.5 year and <=2 years, >2 years

	PBO (N=19)	ETN (N=30)	IXEQ4W (N=38)	Total (N=87)
Type 3 Analysis of Effects at Week 12 (Visit 7) [1]				
Treatment (p-value)				0.001
Duration of Disease (p-value)				0.745
Treatment*Duration of Disease (p-value)				0.940

Abbreviations: ETN = Etanercept; IXEQ4W = Ixekizumab Q4W; PBO = Placebo; CI = confidence interval; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; NRI = nonresponder imputation; Ns = number of patients in each subgroup.

See complete footnote on last page of the output.

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

PASI 75, PASI 90 and PASI 100 Response Rates at Week 12 (NRI)
 By Demographic, Geographic Region, Baseline Disease Severity, Previous Psoriasis Therapy,
 Duration of Disease Subgroup
 Intent to Treat Population in Etanercept (ETN) Approved Countries
 I1F-MC-RHCD - Double-Blind Treatment Period

Page 80 of 82
 11:16 06JAN2020
 PDPM

Parameter: PASI 100 Responder
 Subgroup: Duration of Disease: >0.5 year and <=2 years, >2 years

	PBO (N=19)	ETN (N=30)	IXEQ4W (N=38)	Total (N=87)
Duration of Disease: >0.5 year and <=2 years (Ns)	7	5	11	23
Response at Week 12 (Visit 7) (NRI) [2]	0	1 (20.0)	7 (63.6)	8 (34.8)
95% CI [3]	(0.0, 0.0)	(0.0, 55.1)	(35.2, 92.1)	(15.3, 54.2)
Risk Difference (95% CI) vs. PBO [4]		20.00 (-23.82, 71.64)	63.64 (15.50, 89.25)	
Relative Risk (95% CI) vs. PBO [4,5]		4.09 (0.20, 82.62)	9.78 (0.65, 147.16)	
Odds Ratio (95% CI) vs. PBO [4,5]		5.00 (0.17, 150.92)	25.00 (1.14, 550.57)	
p-value vs. PBO [4]		0.417	0.013	
Risk Difference (95% CI) vs. ETN [4]			43.64 (-15.87, 79.32)	
Relative Risk (95% CI) vs. ETN [4,5]			3.18 (0.52, 19.42)	
Odds Ratio (95% CI) vs. ETN [4,5]			7.00 (0.41, 392.79)	
p-value vs. ETN [4]			0.282	

Abbreviations: ETN = Etanercept; IXEQ4W = Ixekizumab Q4W; PBO = Placebo; CI = confidence interval; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; NRI = nonresponder imputation; Ns = number of patients in each subgroup.

See complete footnote on last page of the output.

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

PASI 75, PASI 90 and PASI 100 Response Rates at Week 12 (NRI)
 By Demographic, Geographic Region, Baseline Disease Severity, Previous Psoriasis Therapy,
 Duration of Disease Subgroup
 Intent to Treat Population in Etanercept (ETN) Approved Countries
 I1F-MC-RHCD - Double-Blind Treatment Period

Page 81 of 82
 11:16 06JAN2020
 PDPM

Parameter: PASI 100 Responder
 Subgroup: Duration of Disease: >0.5 year and <=2 years, >2 years

	PBO (N=19)	ETN (N=30)	IXEQ4W (N=38)	Total (N=87)
Duration of Disease: >2 years (Ns)	12	23	25	60
Response at Week 12 (Visit 7) (NRI) [2]	0	4 (17.4)	16 (64.0)	20 (33.3)
95% CI [3]	(0.0, 0.0)	(1.9, 32.9)	(45.2, 82.8)	(21.4, 45.3)
Risk Difference (95% CI) vs. PBO [4]		17.39 (-11.22, 38.78)	64.00 (34.89, 82.03)	
Relative Risk (95% CI) vs. PBO [4,5]		4.79 (0.28, 81.94)	16.18 (1.05, 248.25)	
Odds Ratio (95% CI) vs. PBO [4,5]		5.77 (0.29, 116.67)	43.42 (2.30, 819.09)	
p-value vs. PBO [4]		0.275	<0.001	
Risk Difference (95% CI) vs. ETN [4]			46.61 (16.84, 69.66)	
Relative Risk (95% CI) vs. ETN [4,5]			3.68 (1.44, 9.40)	
Odds Ratio (95% CI) vs. ETN [4,5]			8.44 (1.88, 43.05)	
p-value vs. ETN [4]			0.001	

Abbreviations: ETN = Etanercept; IXEQ4W = Ixekizumab Q4W; PBO = Placebo; CI = confidence interval; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; NRI = nonresponder imputation; Ns = number of patients in each subgroup.

See complete footnote on last page of the output.

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

PASI 75, PASI 90 and PASI 100 Response Rates at Week 12 (NRI)
By Demographic, Geographic Region, Baseline Disease Severity, Previous Psoriasis Therapy,
Duration of Disease Subgroup
Intent to Treat Population in Etanercept (ETN) Approved Countries
I1F-MC-RHCD - Double-Blind Treatment Period

Page 82 of 82
11:16 06JAN2020
PDPM

Abbreviations: ETN = Etanercept; IXEQ4W = Ixekizumab Q4W; PBO = Placebo; CI = confidence interval; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; NRI = nonresponder imputation; Ns = number of patients in each subgroup.

- [1] Logistic regression analysis with treatment, subgroup, and treatment-by-subgroup interaction, using Firth's correction to accommodate (potential) sparse response rates.
- [2] Percentage of response is calculated by $n/Ns \times 100\%$.
- [3] Confidence intervals are constructed using the asymptotic method, without continuity correction (that is, normal approximation to the binomial distribution).
- [4] Statistics are from the Fisher's exact test.
- [5] In case of one cell with zero events, the Haldane-Anscombe correction is used to calculate OR, RR and corresponding confidence intervals.

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

4.10.2 Subgruppen des Endpunktes Juckreiz NRS zu Woche 12

Itch Numeric Rating Scale (NRS) Score ≥ 4 Improvement from Baseline at Week 12 (NRI)
 By Demographic, Geographic Region, Baseline Disease Severity, Previous Psoriasis Therapy,
 Duration of Disease Subgroup
 ITT Population in Etanercept (ETN) approved countries - Patients with Baseline Itch NRS Score ≥ 4
 IIF-MC-RHCD - Double-Blind Treatment Period

Page 1 of 28
 11:16 06JAN2020
 PDPM

Parameter: Itch Numeric Rating Scale (NRS) Score ≥ 4 Improvement from Baseline
 Subgroup: Gender: Male, Female

	PBO (N=15)	ETN (N=23)	IxEQ4W (N=26)	Total (N=64)

Type 3 Analysis of Effects at Week 12 (Visit 7) [1]				
Treatment (p-value)				0.062
Gender (p-value)				0.708
Treatment*Gender (p-value)				0.831

 Abbreviations: ETN = Etanercept; IxEQ4W = Ixekizumab Q4W; PBO = Placebo; CI = confidence interval; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; NRI = nonresponder imputation; Ns = number of patients in each subgroup.

See complete footnote on last page of the output.

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

Itch Numeric Rating Scale (NRS) Score ≥ 4 Improvement from Baseline at Week 12 (NRI)
 By Demographic, Geographic Region, Baseline Disease Severity, Previous Psoriasis Therapy,
 Duration of Disease Subgroup
 ITT Population in Etanercept (ETN) approved countries - Patients with Baseline Itch NRS Score ≥ 4
 I1F-MC-RHCD - Double-Blind Treatment Period

Page 2 of 28
 11:16 06JAN2020
 PDPM

Parameter: Itch Numeric Rating Scale (NRS) Score ≥ 4 Improvement from Baseline
 Subgroup: Gender: Male, Female

	PBO (N=15)	ETN (N=23)	IXEQ4W (N=26)	Total (N=64)
Gender: Male (Ns)	6	11	14	31
Response at Week 12 (Visit 7) (NRI) [2]	1 (16.7)	5 (45.5)	10 (71.4)	16 (51.6)
95% CI [3]	(0.0, 46.5)	(16.0, 74.9)	(47.8, 95.1)	(34.0, 69.2)
Risk Difference (95% CI) vs. PBO [4]		28.79 (-24.19, 66.26)	54.76 (-0.64, 83.80)	
Relative Risk (95% CI) vs. PBO [4,5]		2.73 (0.41, 18.28)	4.29 (0.69, 26.44)	
Odds Ratio (95% CI) vs. PBO [4,5]		4.17 (0.28, 235.78)	12.50 (0.84, 648.48)	
p-value vs. PBO [4]		0.333	0.050	
Risk Difference (95% CI) vs. ETN [4]			25.97 (-15.06, 60.99)	
Relative Risk (95% CI) vs. ETN [4,5]			1.57 (0.76, 3.25)	
Odds Ratio (95% CI) vs. ETN [4,5]			3.00 (0.44, 21.62)	
p-value vs. ETN [4]			0.241	

Abbreviations: ETN = Etanercept; IXEQ4W = Ixekizumab Q4W; PBO = Placebo; CI = confidence interval; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; NRI = nonresponder imputation; Ns = number of patients in each subgroup.

See complete footnote on last page of the output.

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

Itch Numeric Rating Scale (NRS) Score ≥ 4 Improvement from Baseline at Week 12 (NRI)
 By Demographic, Geographic Region, Baseline Disease Severity, Previous Psoriasis Therapy,
 Duration of Disease Subgroup
 ITT Population in Etanercept (ETN) approved countries - Patients with Baseline Itch NRS Score ≥ 4
 I1F-MC-RHCD - Double-Blind Treatment Period

Page 3 of 28
 11:16 06JAN2020
 PDPM

Parameter: Itch Numeric Rating Scale (NRS) Score ≥ 4 Improvement from Baseline
 Subgroup: Gender: Male, Female

	PBO (N=15)	ETN (N=23)	IXEQ4W (N=26)	Total (N=64)
Gender: Female (Ns)	9	12	12	33
Response at Week 12 (Visit 7) (NRI) [2]	3 (33.3)	6 (50.0)	8 (66.7)	17 (51.5)
95% CI [3]	(2.5, 64.1)	(21.7, 78.3)	(40.0, 93.3)	(34.5, 68.6)
Risk Difference (95% CI) vs. PBO [4]		16.67 (-27.91, 56.01)	33.33 (-12.63, 70.07)	
Relative Risk (95% CI) vs. PBO [4,5]		1.50 (0.51, 4.43)	2.00 (0.73, 5.47)	
Odds Ratio (95% CI) vs. PBO [4,5]		2.00 (0.25, 18.03)	4.00 (0.48, 37.15)	
p-value vs. PBO [4]		0.660	0.198	
Risk Difference (95% CI) vs. ETN [4]			16.67 (-24.92, 54.39)	
Relative Risk (95% CI) vs. ETN [4,5]			1.33 (0.67, 2.67)	
Odds Ratio (95% CI) vs. ETN [4,5]			2.00 (0.29, 14.30)	
p-value vs. ETN [4]			0.680	

Abbreviations: ETN = Etanercept; IXEQ4W = Ixekizumab Q4W; PBO = Placebo; CI = confidence interval; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; NRI = nonresponder imputation; Ns = number of patients in each subgroup.

See complete footnote on last page of the output.

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

Itch Numeric Rating Scale (NRS) Score ≥ 4 Improvement from Baseline at Week 12 (NRI)
 By Demographic, Geographic Region, Baseline Disease Severity, Previous Psoriasis Therapy,
 Duration of Disease Subgroup
 ITT Population in Etanercept (ETN) approved countries - Patients with Baseline Itch NRS Score ≥ 4
 I1F-MC-RHCD - Double-Blind Treatment Period

Page 4 of 28
 11:16 06JAN2020
 PDPM

Parameter: Itch Numeric Rating Scale (NRS) Score ≥ 4 Improvement from Baseline
 Subgroup: Age Group (years): <12, ≥ 12

	PBO (N=15)	ETN (N=23)	IXEQ4W (N=26)	Total (N=64)
--	---------------	---------------	------------------	-----------------

Type 3 Analysis of Effects at Week 12 (Visit 7) [1]
 Treatment (p-value)
 Age Group (years) (p-value)
 Treatment*Age Group (years) (p-value)

0.140
 0.778
 0.585

Abbreviations: ETN = Etanercept; IXEQ4W = Ixekizumab Q4W; PBO = Placebo; CI = confidence interval; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; NRI = nonresponder imputation; Ns = number of patients in each subgroup.

See complete footnote on last page of the output.

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

Itch Numeric Rating Scale (NRS) Score ≥ 4 Improvement from Baseline at Week 12 (NRI)
 By Demographic, Geographic Region, Baseline Disease Severity, Previous Psoriasis Therapy,
 Duration of Disease Subgroup
 ITT Population in Etanercept (ETN) approved countries - Patients with Baseline Itch NRS Score ≥ 4
 I1F-MC-RHCD - Double-Blind Treatment Period

Page 5 of 28
 11:16 06JAN2020
 PDPM

Parameter: Itch Numeric Rating Scale (NRS) Score ≥ 4 Improvement from Baseline
 Subgroup: Age Group (years): $<12, \geq 12$

	PBO (N=15)	ETN (N=23)	IXEQ4W (N=26)	Total (N=64)
Age Group (years): <12 (Ns)	4	6	8	18
Response at Week 12 (Visit 7) (NRI) [2]	1 (25.0)	4 (66.7)	5 (62.5)	10 (55.6)
95% CI [3]	(0.0, 67.4)	(28.9, 100.0)	(29.0, 96.0)	(32.6, 78.5)
Risk Difference (95% CI) vs. PBO [4]		41.67 (-26.58, 85.84)	37.50 (-28.28, 80.50)	
Relative Risk (95% CI) vs. PBO [4,5]		2.67 (0.45, 15.96)	2.50 (0.42, 14.83)	
Odds Ratio (95% CI) vs. PBO [4,5]		6.00 (0.22, 391.99)	5.00 (0.22, 313.87)	
p-value vs. PBO [4]		0.524	0.545	
Risk Difference (95% CI) vs. ETN [4]			-4.17 (-54.12, 48.09)	
Relative Risk (95% CI) vs. ETN [4,5]			0.94 (0.43, 2.04)	
Odds Ratio (95% CI) vs. ETN [4,5]			0.83 (0.05, 11.96)	
p-value vs. ETN [4]			>0.999	

Abbreviations: ETN = Etanercept; IXEQ4W = Ixekizumab Q4W; PBO = Placebo; CI = confidence interval; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; NRI = nonresponder imputation; Ns = number of patients in each subgroup.

See complete footnote on last page of the output.

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

Itch Numeric Rating Scale (NRS) Score ≥ 4 Improvement from Baseline at Week 12 (NRI)
 By Demographic, Geographic Region, Baseline Disease Severity, Previous Psoriasis Therapy,
 Duration of Disease Subgroup
 ITT Population in Etanercept (ETN) approved countries - Patients with Baseline Itch NRS Score ≥ 4
 I1F-MC-RHCD - Double-Blind Treatment Period

Page 6 of 28
 11:16 06JAN2020
 PDPM

Parameter: Itch Numeric Rating Scale (NRS) Score ≥ 4 Improvement from Baseline
 Subgroup: Age Group (years): $<12, \geq 12$

	PBO (N=15)	ETN (N=23)	IXEQ4W (N=26)	Total (N=64)
Age Group (years): ≥ 12 (Ns)	11	17	18	46
Response at Week 12 (Visit 7) (NRI) [2]	3 (27.3)	7 (41.2)	13 (72.2)	23 (50.0)
95% CI [3]	(1.0, 53.6)	(17.8, 64.6)	(51.5, 92.9)	(35.6, 64.4)
Risk Difference (95% CI) vs. PBO [4]		13.90 (-24.41, 47.52)	44.95 (5.67, 73.98)	
Relative Risk (95% CI) vs. PBO [4,5]		1.51 (0.49, 4.63)	2.65 (0.97, 7.25)	
Odds Ratio (95% CI) vs. PBO [4,5]		1.87 (0.29, 14.58)	6.93 (1.02, 54.16)	
p-value vs. PBO [4]		0.689	0.027	
Risk Difference (95% CI) vs. ETN [4]			31.05 (-3.66, 60.25)	
Relative Risk (95% CI) vs. ETN [4,5]			1.75 (0.93, 3.31)	
Odds Ratio (95% CI) vs. ETN [4,5]			3.71 (0.75, 19.48)	
p-value vs. ETN [4]			0.092	

Abbreviations: ETN = Etanercept; IXEQ4W = Ixekizumab Q4W; PBO = Placebo; CI = confidence interval; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; NRI = nonresponder imputation; Ns = number of patients in each subgroup.

See complete footnote on last page of the output.

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

Itch Numeric Rating Scale (NRS) Score ≥ 4 Improvement from Baseline at Week 12 (NRI)
 By Demographic, Geographic Region, Baseline Disease Severity, Previous Psoriasis Therapy,
 Duration of Disease Subgroup
 ITT Population in Etanercept (ETN) approved countries - Patients with Baseline Itch NRS Score ≥ 4
 I1F-MC-RHCD - Double-Blind Treatment Period

Page 7 of 28
 11:16 06JAN2020
 PDPM

Parameter: Itch Numeric Rating Scale (NRS) Score ≥ 4 Improvement from Baseline
 Subgroup: Weight Category: ≤ 50 kg, > 50 kg

	PBO (N=15)	ETN (N=23)	IXEQ4W (N=26)	Total (N=64)
Type 3 Analysis of Effects at Week 12 (Visit 7) [1]				
Treatment (p-value)				0.183
Weight Category (p-value)				0.752
Treatment*Weight Category (p-value)				0.212

Abbreviations: ETN = Etanercept; IXEQ4W = Ixekizumab Q4W; PBO = Placebo; CI = confidence interval; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; NRI = nonresponder imputation; Ns = number of patients in each subgroup.

See complete footnote on last page of the output.

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

Itch Numeric Rating Scale (NRS) Score ≥ 4 Improvement from Baseline at Week 12 (NRI)
 By Demographic, Geographic Region, Baseline Disease Severity, Previous Psoriasis Therapy,
 Duration of Disease Subgroup
 ITT Population in Etanercept (ETN) approved countries - Patients with Baseline Itch NRS Score ≥ 4
 I1F-MC-RHCD - Double-Blind Treatment Period

Page 8 of 28
 11:16 06JAN2020
 PDPM

Parameter: Itch Numeric Rating Scale (NRS) Score ≥ 4 Improvement from Baseline
 Subgroup: Weight Category: ≤ 50 kg, > 50 kg

	PBO (N=15)	ETN (N=23)	IXEQ4W (N=26)	Total (N=64)
Weight Category: ≤ 50 kg (Ns)	5	8	8	21
Response at Week 12 (Visit 7) (NRI) [2]	2 (40.0)	5 (62.5)	4 (50.0)	11 (52.4)
95% CI [3]	(0.0, 82.9)	(29.0, 96.0)	(15.4, 84.6)	(31.0, 73.7)
Risk Difference (95% CI) vs. PBO [4]		22.50 (-35.24, 71.60)	10.00 (-46.26, 61.05)	
Relative Risk (95% CI) vs. PBO [4,5]		1.56 (0.47, 5.19)	1.25 (0.35, 4.49)	
Odds Ratio (95% CI) vs. PBO [4,5]		2.50 (0.16, 44.95)	1.50 (0.10, 27.08)	
p-value vs. PBO [4]		0.592	> 0.999	
Risk Difference (95% CI) vs. ETN [4]			-12.50 (-60.49, 40.25)	
Relative Risk (95% CI) vs. ETN [4,5]			0.80 (0.33, 1.92)	
Odds Ratio (95% CI) vs. ETN [4,5]			0.60 (0.05, 6.42)	
p-value vs. ETN [4]			> 0.999	

Abbreviations: ETN = Etanercept; IXEQ4W = Ixekizumab Q4W; PBO = Placebo; CI = confidence interval; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; NRI = nonresponder imputation; Ns = number of patients in each subgroup.

See complete footnote on last page of the output.

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

Itch Numeric Rating Scale (NRS) Score >=4 Improvement from Baseline at Week 12 (NRI)
 By Demographic, Geographic Region, Baseline Disease Severity, Previous Psoriasis Therapy,
 Duration of Disease Subgroup
 ITT Population in Etanercept (ETN) approved countries - Patients with Baseline Itch NRS Score >=4
 I1F-MC-RHCD - Double-Blind Treatment Period

Page 9 of 28
 11:16 06JAN2020
 PDPM

Parameter: Itch Numeric Rating Scale (NRS) Score >=4 Improvement from Baseline
 Subgroup: Weight Category: <=50 kg, >50 kg

	PBO (N=15)	ETN (N=23)	IXEQ4W (N=26)	Total (N=64)
Weight Category: >50 kg (Ns)	10	15	18	43
Response at Week 12 (Visit 7) (NRI) [2]	2 (20.0)	6 (40.0)	14 (77.8)	22 (51.2)
95% CI [3]	(0.0, 44.8)	(15.2, 64.8)	(58.6, 97.0)	(36.2, 66.1)
Risk Difference (95% CI) vs. PBO [4]		20.00 (-19.91, 53.61)	57.78 (16.69, 82.96)	
Relative Risk (95% CI) vs. PBO [4,5]		2.00 (0.50, 8.00)	3.89 (1.10, 13.76)	
Odds Ratio (95% CI) vs. PBO [4,5]		2.67 (0.33, 33.18)	14.00 (1.63, 166.77)	
p-value vs. PBO [4]		0.402	0.005	
Risk Difference (95% CI) vs. ETN [4]			37.78 (1.40, 66.31)	
Relative Risk (95% CI) vs. ETN [4,5]			1.94 (1.00, 3.79)	
Odds Ratio (95% CI) vs. ETN [4,5]			5.25 (0.93, 31.97)	
p-value vs. ETN [4]			0.038	

Abbreviations: ETN = Etanercept; IXEQ4W = Ixekizumab Q4W; PBO = Placebo; CI = confidence interval; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; NRI = nonresponder imputation; Ns = number of patients in each subgroup.

See complete footnote on last page of the output.

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

Itch Numeric Rating Scale (NRS) Score ≥ 4 Improvement from Baseline at Week 12 (NRI)
 By Demographic, Geographic Region, Baseline Disease Severity, Previous Psoriasis Therapy,
 Duration of Disease Subgroup
 ITT Population in Etanercept (ETN) approved countries - Patients with Baseline Itch NRS Score ≥ 4
 I1F-MC-RHCD - Double-Blind Treatment Period

Page 10 of 28
 11:16 06JAN2020
 PDPM

Parameter: Itch Numeric Rating Scale (NRS) Score ≥ 4 Improvement from Baseline
 Subgroup: Ethnicity: Not Hispanic or Latino, Hispanic or Latino

	PBO (N=15)	ETN (N=23)	IXEQ4W (N=26)	Total (N=64)
Type 3 Analysis of Effects at Week 12 (Visit 7) [1]				
Treatment (p-value)				0.400
Ethnicity (p-value)				0.840
Treatment*Ethnicity (p-value)				0.363

Abbreviations: ETN = Etanercept; IXEQ4W = Ixekizumab Q4W; PBO = Placebo; CI = confidence interval; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; NRI = nonresponder imputation; Ns = number of patients in each subgroup.

See complete footnote on last page of the output.

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

Itch Numeric Rating Scale (NRS) Score >=4 Improvement from Baseline at Week 12 (NRI)
 By Demographic, Geographic Region, Baseline Disease Severity, Previous Psoriasis Therapy,
 Duration of Disease Subgroup
 ITT Population in Etanercept (ETN) approved countries - Patients with Baseline Itch NRS Score >=4
 I1F-MC-RHCD - Double-Blind Treatment Period

Page 11 of 28
 11:16 06JAN2020
 PDPM

Parameter: Itch Numeric Rating Scale (NRS) Score >=4 Improvement from Baseline
 Subgroup: Ethnicity: Not Hispanic or Latino, Hispanic or Latino

	PBO (N=15)	ETN (N=23)	IXEQ4W (N=26)	Total (N=64)
Ethnicity: Not Hispanic or Latino (Ns)	11	17	21	49
Response at Week 12 (Visit 7) (NRI) [2]	3 (27.3)	7 (41.2)	15 (71.4)	25 (51.0)
95% CI [3]	(1.0, 53.6)	(17.8, 64.6)	(52.1, 90.8)	(37.0, 65.0)
Risk Difference (95% CI) vs. PBO [4]		13.90 (-24.41, 47.52)	44.16 (3.82, 72.05)	
Relative Risk (95% CI) vs. PBO [4,5]		1.51 (0.49, 4.63)	2.62 (0.96, 7.14)	
Odds Ratio (95% CI) vs. PBO [4,5]		1.87 (0.29, 14.58)	6.67 (1.05, 49.66)	
p-value vs. PBO [4]		0.689	0.027	
Risk Difference (95% CI) vs. ETN [4]			30.25 (-2.69, 58.43)	
Relative Risk (95% CI) vs. ETN [4,5]			1.73 (0.92, 3.25)	
Odds Ratio (95% CI) vs. ETN [4,5]			3.57 (0.77, 17.16)	
p-value vs. ETN [4]			0.099	

Abbreviations: ETN = Etanercept; IXEQ4W = Ixekizumab Q4W; PBO = Placebo; CI = confidence interval; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; NRI = nonresponder imputation; Ns = number of patients in each subgroup.

See complete footnote on last page of the output.

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

Itch Numeric Rating Scale (NRS) Score >=4 Improvement from Baseline at Week 12 (NRI)
 By Demographic, Geographic Region, Baseline Disease Severity, Previous Psoriasis Therapy,
 Duration of Disease Subgroup
 ITT Population in Etanercept (ETN) approved countries - Patients with Baseline Itch NRS Score >=4
 I1F-MC-RHCD - Double-Blind Treatment Period

Page 12 of 28
 11:16 06JAN2020
 PDPM

Parameter: Itch Numeric Rating Scale (NRS) Score >=4 Improvement from Baseline
 Subgroup: Ethnicity: Not Hispanic or Latino, Hispanic or Latino

	PBO (N=15)	ETN (N=23)	IXEQ4W (N=26)	Total (N=64)
Ethnicity: Hispanic or Latino (Ns)	4	6	3	13
Response at Week 12 (Visit 7) (NRI) [2]	1 (25.0)	4 (66.7)	1 (33.3)	6 (46.2)
95% CI [3]	(0.0, 67.4)	(28.9, 100.0)	(0.0, 86.7)	(19.1, 73.3)
Risk Difference (95% CI) vs. PBO [4]		41.67 (-26.58, 85.84)	8.33 (-64.16, 75.50)	
Relative Risk (95% CI) vs. PBO [4,5]		2.67 (0.45, 15.96)	1.33 (0.13, 13.74)	
Odds Ratio (95% CI) vs. PBO [4,5]		6.00 (0.22, 391.99)	1.50 (0.01, 156.50)	
p-value vs. PBO [4]		0.524	>0.999	
Risk Difference (95% CI) vs. ETN [4]			-33.33 (-83.83, 38.98)	
Relative Risk (95% CI) vs. ETN [4,5]			0.50 (0.09, 2.73)	
Odds Ratio (95% CI) vs. ETN [4,5]			0.25 (0.00, 9.08)	
p-value vs. ETN [4]			0.524	

Abbreviations: ETN = Etanercept; IXEQ4W = Ixekizumab Q4W; PBO = Placebo; CI = confidence interval; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; NRI = nonresponder imputation; Ns = number of patients in each subgroup.

See complete footnote on last page of the output.

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

Itch Numeric Rating Scale (NRS) Score ≥ 4 Improvement from Baseline at Week 12 (NRI)
 By Demographic, Geographic Region, Baseline Disease Severity, Previous Psoriasis Therapy,
 Duration of Disease Subgroup
 ITT Population in Etanercept (ETN) approved countries - Patients with Baseline Itch NRS Score ≥ 4
 I1F-MC-RHCD - Double-Blind Treatment Period

Page 13 of 28
 11:16 06JAN2020
 PDPM

Parameter: Itch Numeric Rating Scale (NRS) Score ≥ 4 Improvement from Baseline
 Subgroup: Geographic Region: Europe Union, Rest of the World

	PBO (N=15)	ETN (N=23)	IXEQ4W (N=26)	Total (N=64)
Type 3 Analysis of Effects at Week 12 (Visit 7) [1]				
Treatment (p-value)				0.114
Geographic Region (p-value)				0.074
Treatment*Geographic Region (p-value)				0.291

Abbreviations: ETN = Etanercept; IXEQ4W = Ixekizumab Q4W; PBO = Placebo; CI = confidence interval; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; NRI = nonresponder imputation; Ns = number of patients in each subgroup.

See complete footnote on last page of the output.

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

Itch Numeric Rating Scale (NRS) Score >=4 Improvement from Baseline at Week 12 (NRI)
 By Demographic, Geographic Region, Baseline Disease Severity, Previous Psoriasis Therapy,
 Duration of Disease Subgroup
 ITT Population in Etanercept (ETN) approved countries - Patients with Baseline Itch NRS Score >=4
 I1F-MC-RHCD - Double-Blind Treatment Period

Page 14 of 28
 11:16 06JAN2020
 PDPM

Parameter: Itch Numeric Rating Scale (NRS) Score >=4 Improvement from Baseline
 Subgroup: Geographic Region: Europe Union, Rest of the World

	PBO (N=15)	ETN (N=23)	IXEQ4W (N=26)	Total (N=64)
Geographic Region: Europe Union (Ns)	9	17	17	43
Response at Week 12 (Visit 7) (NRI) [2]	4 (44.4)	8 (47.1)	14 (82.4)	26 (60.5)
95% CI [3]	(12.0, 76.9)	(23.3, 70.8)	(64.2, 100.0)	(45.9, 75.1)
Risk Difference (95% CI) vs. PBO [4]		2.61 (-37.61, 41.54)	37.91 (-2.68, 71.48)	
Relative Risk (95% CI) vs. PBO [4,5]		1.06 (0.44, 2.57)	1.85 (0.86, 3.97)	
Odds Ratio (95% CI) vs. PBO [4,5]		1.11 (0.17, 7.76)	5.83 (0.70, 52.39)	
p-value vs. PBO [4]		>0.999	0.078	
Risk Difference (95% CI) vs. ETN [4]			35.29 (2.38, 63.43)	
Relative Risk (95% CI) vs. ETN [4,5]			1.75 (1.01, 3.03)	
Odds Ratio (95% CI) vs. ETN [4,5]			5.25 (0.90, 37.22)	
p-value vs. ETN [4]			0.071	

Abbreviations: ETN = Etanercept; IXEQ4W = Ixekizumab Q4W; PBO = Placebo; CI = confidence interval; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; NRI = nonresponder imputation; Ns = number of patients in each subgroup.

See complete footnote on last page of the output.

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

Itch Numeric Rating Scale (NRS) Score ≥ 4 Improvement from Baseline at Week 12 (NRI)
 By Demographic, Geographic Region, Baseline Disease Severity, Previous Psoriasis Therapy,
 Duration of Disease Subgroup
 ITT Population in Etanercept (ETN) approved countries - Patients with Baseline Itch NRS Score ≥ 4
 I1F-MC-RHCD - Double-Blind Treatment Period

Page 15 of 28
 11:16 06JAN2020
 PDPM

Parameter: Itch Numeric Rating Scale (NRS) Score ≥ 4 Improvement from Baseline
 Subgroup: Geographic Region: Europe Union, Rest of the World

	PBO (N=15)	ETN (N=23)	IXEQ4W (N=26)	Total (N=64)
Geographic Region: Rest of the World (Ns)	6	6	9	21
Response at Week 12 (Visit 7) (NRI) [2]	0	3 (50.0)	4 (44.4)	7 (33.3)
95% CI [3]	(0.0, 0.0)	(10.0, 90.0)	(12.0, 76.9)	(13.2, 53.5)
Risk Difference (95% CI) vs. PBO [4]		50.00 (-3.68, 88.19)	44.44 (-6.72, 78.80)	
Relative Risk (95% CI) vs. PBO [4,5]		7.00 (0.44, 110.22)	6.16 (0.40, 95.95)	
Odds Ratio (95% CI) vs. PBO [4,5]		13.00 (0.51, 330.48)	10.64 (0.46, 244.43)	
p-value vs. PBO [4]		0.182	0.103	
Risk Difference (95% CI) vs. ETN [4]			-5.56 (-55.02, 45.93)	
Relative Risk (95% CI) vs. ETN [4,5]			0.89 (0.30, 2.63)	
Odds Ratio (95% CI) vs. ETN [4,5]			0.80 (0.07, 9.91)	
p-value vs. ETN [4]			>0.999	

Abbreviations: ETN = Etanercept; IXEQ4W = Ixekizumab Q4W; PBO = Placebo; CI = confidence interval; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; NRI = nonresponder imputation; Ns = number of patients in each subgroup.

See complete footnote on last page of the output.

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

Itch Numeric Rating Scale (NRS) Score ≥ 4 Improvement from Baseline at Week 12 (NRI)
 By Demographic, Geographic Region, Baseline Disease Severity, Previous Psoriasis Therapy,
 Duration of Disease Subgroup
 ITT Population in Etanercept (ETN) approved countries - Patients with Baseline Itch NRS Score ≥ 4
 I1F-MC-RHCD - Double-Blind Treatment Period

Page 16 of 28
 11:16 06JAN2020
 PDPM

Parameter: Itch Numeric Rating Scale (NRS) Score ≥ 4 Improvement from Baseline
 Subgroup: Baseline PASI category: <20 , ≥ 20

	PBO (N=15)	ETN (N=23)	IXEQ4W (N=26)	Total (N=64)
Type 3 Analysis of Effects at Week 12 (Visit 7) [1]				
Treatment (p-value)				0.729
Baseline PASI category (p-value)				0.785
Treatment*Baseline PASI category (p-value)				0.138

Abbreviations: ETN = Etanercept; IXEQ4W = Ixekizumab Q4W; PBO = Placebo; CI = confidence interval; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; NRI = nonresponder imputation; Ns = number of patients in each subgroup.

See complete footnote on last page of the output.

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

Itch Numeric Rating Scale (NRS) Score ≥ 4 Improvement from Baseline at Week 12 (NRI)
 By Demographic, Geographic Region, Baseline Disease Severity, Previous Psoriasis Therapy,
 Duration of Disease Subgroup
 ITT Population in Etanercept (ETN) approved countries - Patients with Baseline Itch NRS Score ≥ 4
 I1F-MC-RHCD - Double-Blind Treatment Period

Page 17 of 28
 11:16 06JAN2020
 PDPM

Parameter: Itch Numeric Rating Scale (NRS) Score ≥ 4 Improvement from Baseline
 Subgroup: Baseline PASI category: <20 , ≥ 20

	PBO (N=15)	ETN (N=23)	IXEQ4W (N=26)	Total (N=64)
Baseline PASI category: <20 (Ns)	3	7	3	13
Response at Week 12 (Visit 7) (NRI) [2]	2 (66.7)	2 (28.6)	1 (33.3)	5 (38.5)
95% CI [3]	(13.3, 100.0)	(0.0, 62.0)	(0.0, 86.7)	(12.0, 64.9)
Risk Difference (95% CI) vs. PBO [4]		-38.10 (-85.36, 32.00)	-33.33 (-91.35, 55.44)	
Relative Risk (95% CI) vs. PBO [4,5]		0.43 (0.10, 1.77)	0.50 (0.08, 2.99)	
Odds Ratio (95% CI) vs. PBO [4,5]		0.20 (0.00, 7.08)	0.25 (0.00, 14.84)	
p-value vs. PBO [4]		0.500	>0.999	
Risk Difference (95% CI) vs. ETN [4]			4.76 (-52.98, 70.76)	
Relative Risk (95% CI) vs. ETN [4,5]			1.17 (0.16, 8.48)	
Odds Ratio (95% CI) vs. ETN [4,5]			1.25 (0.01, 40.50)	
p-value vs. ETN [4]			>0.999	

Abbreviations: ETN = Etanercept; IXEQ4W = Ixekizumab Q4W; PBO = Placebo; CI = confidence interval; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; NRI = nonresponder imputation; Ns = number of patients in each subgroup.

See complete footnote on last page of the output.

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

Itch Numeric Rating Scale (NRS) Score ≥ 4 Improvement from Baseline at Week 12 (NRI)
 By Demographic, Geographic Region, Baseline Disease Severity, Previous Psoriasis Therapy,
 Duration of Disease Subgroup
 ITT Population in Etanercept (ETN) approved countries - Patients with Baseline Itch NRS Score ≥ 4
 I1F-MC-RHCD - Double-Blind Treatment Period

Page 18 of 28
 11:16 06JAN2020
 PDPM

Parameter: Itch Numeric Rating Scale (NRS) Score ≥ 4 Improvement from Baseline
 Subgroup: Baseline PASI category: <20 , ≥ 20

	PBO (N=15)	ETN (N=23)	IXEQ4W (N=26)	Total (N=64)
Baseline PASI category: ≥ 20 (Ns)	12	16	23	51
Response at Week 12 (Visit 7) (NRI) [2]	2 (16.7)	9 (56.3)	17 (73.9)	28 (54.9)
95% CI [3]	(0.0, 37.8)	(31.9, 80.6)	(56.0, 91.9)	(41.2, 68.6)
Risk Difference (95% CI) vs. PBO [4]		39.58 (0.05, 68.88)	57.25 (14.98, 80.29)	
Relative Risk (95% CI) vs. PBO [4,5]		3.38 (0.89, 12.85)	4.43 (1.22, 16.08)	
Odds Ratio (95% CI) vs. PBO [4,5]		6.43 (0.85, 73.93)	14.17 (1.98, 154.53)	
p-value vs. PBO [4]		0.054	0.003	
Risk Difference (95% CI) vs. ETN [4]			17.66 (-13.32, 47.88)	
Relative Risk (95% CI) vs. ETN [4,5]			1.31 (0.80, 2.16)	
Odds Ratio (95% CI) vs. ETN [4,5]			2.20 (0.46, 10.59)	
p-value vs. ETN [4]			0.312	

Abbreviations: ETN = Etanercept; IXEQ4W = Ixekizumab Q4W; PBO = Placebo; CI = confidence interval; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; NRI = nonresponder imputation; Ns = number of patients in each subgroup.

See complete footnote on last page of the output.

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

Itch Numeric Rating Scale (NRS) Score ≥ 4 Improvement from Baseline at Week 12 (NRI)
 By Demographic, Geographic Region, Baseline Disease Severity, Previous Psoriasis Therapy,
 Duration of Disease Subgroup
 ITT Population in Etanercept (ETN) approved countries - Patients with Baseline Itch NRS Score ≥ 4
 I1F-MC-RHCD - Double-Blind Treatment Period

Page 19 of 28
 11:16 06JAN2020
 PDPM

Parameter: Itch Numeric Rating Scale (NRS) Score ≥ 4 Improvement from Baseline
 Subgroup: Baseline BSA category: $<20\%$, $\geq 20\%$

	PBO (N=15)	ETN (N=23)	IXEQ4W (N=26)	Total (N=64)
Type 3 Analysis of Effects at Week 12 (Visit 7) [1]				
Treatment (p-value)				0.742
Baseline BSA category (p-value)				0.977
Treatment*Baseline BSA category (p-value)				0.180

Abbreviations: ETN = Etanercept; IXEQ4W = Ixekizumab Q4W; PBO = Placebo; CI = confidence interval; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; NRI = nonresponder imputation; Ns = number of patients in each subgroup.

See complete footnote on last page of the output.

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

Itch Numeric Rating Scale (NRS) Score ≥ 4 Improvement from Baseline at Week 12 (NRI)
 By Demographic, Geographic Region, Baseline Disease Severity, Previous Psoriasis Therapy,
 Duration of Disease Subgroup
 ITT Population in Etanercept (ETN) approved countries - Patients with Baseline Itch NRS Score ≥ 4
 I1F-MC-RHCD - Double-Blind Treatment Period

Page 20 of 28
 11:16 06JAN2020
 PDPM

Parameter: Itch Numeric Rating Scale (NRS) Score ≥ 4 Improvement from Baseline
 Subgroup: Baseline BSA category: $<20\%$, $\geq 20\%$

	PBO (N=15)	ETN (N=23)	IXEQ4W (N=26)	Total (N=64)
Baseline BSA category: $<20\%$ (Ns)	3	3	3	9
Response at Week 12 (Visit 7) (NRI) [2]	2 (66.7)	1 (33.3)	1 (33.3)	4 (44.4)
95% CI [3]	(13.3, 100.0)	(0.0, 86.7)	(0.0, 86.7)	(12.0, 76.9)
Risk Difference (95% CI) vs. PBO [4]		-33.33 (-91.35, 55.44)	-33.33 (-91.35, 55.44)	
Relative Risk (95% CI) vs. PBO [4,5]		0.50 (0.08, 2.99)	0.50 (0.08, 2.99)	
Odds Ratio (95% CI) vs. PBO [4,5]		0.25 (0.00, 14.84)	0.25 (0.00, 14.84)	
p-value vs. PBO [4]		>0.999	>0.999	
Risk Difference (95% CI) vs. ETN [4]			0.00 (-76.38, 76.38)	
Relative Risk (95% CI) vs. ETN [4,5]			1.00 (0.10, 9.61)	
Odds Ratio (95% CI) vs. ETN [4,5]			1.00 (0.01, 117.33)	
p-value vs. ETN [4]			>0.999	

Abbreviations: ETN = Etanercept; IXEQ4W = Ixekizumab Q4W; PBO = Placebo; CI = confidence interval; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; NRI = nonresponder imputation; Ns = number of patients in each subgroup.

See complete footnote on last page of the output.

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

Itch Numeric Rating Scale (NRS) Score ≥ 4 Improvement from Baseline at Week 12 (NRI)
 By Demographic, Geographic Region, Baseline Disease Severity, Previous Psoriasis Therapy,
 Duration of Disease Subgroup
 ITT Population in Etanercept (ETN) approved countries - Patients with Baseline Itch NRS Score ≥ 4
 I1F-MC-RHCD - Double-Blind Treatment Period

Page 21 of 28
 11:16 06JAN2020
 PDPM

Parameter: Itch Numeric Rating Scale (NRS) Score ≥ 4 Improvement from Baseline
 Subgroup: Baseline BSA category: $<20\%$, $\geq 20\%$

	PBO (N=15)	ETN (N=23)	IXEQ4W (N=26)	Total (N=64)
Baseline BSA category: $\geq 20\%$ (Ns)	12	20	23	55
Response at Week 12 (Visit 7) (NRI) [2]	2 (16.7)	10 (50.0)	17 (73.9)	29 (52.7)
95% CI [3]	(0.0, 37.8)	(28.1, 71.9)	(56.0, 91.9)	(39.5, 65.9)
Risk Difference (95% CI) vs. PBO [4]		33.33 (-3.47, 61.07)	57.25 (14.98, 80.29)	
Relative Risk (95% CI) vs. PBO [4,5]		3.00 (0.79, 11.44)	4.43 (1.22, 16.08)	
Odds Ratio (95% CI) vs. PBO [4,5]		5.00 (0.73, 55.65)	14.17 (1.98, 154.53)	
p-value vs. PBO [4]		0.075	0.003	
Risk Difference (95% CI) vs. ETN [4]			23.91 (-7.34, 51.05)	
Relative Risk (95% CI) vs. ETN [4,5]			1.48 (0.90, 2.44)	
Odds Ratio (95% CI) vs. ETN [4,5]			2.83 (0.67, 12.47)	
p-value vs. ETN [4]			0.127	

Abbreviations: ETN = Etanercept; IXEQ4W = Ixekizumab Q4W; PBO = Placebo; CI = confidence interval; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; NRI = nonresponder imputation; Ns = number of patients in each subgroup.

See complete footnote on last page of the output.

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

Itch Numeric Rating Scale (NRS) Score ≥ 4 Improvement from Baseline at Week 12 (NRI)
 By Demographic, Geographic Region, Baseline Disease Severity, Previous Psoriasis Therapy,
 Duration of Disease Subgroup
 ITT Population in Etanercept (ETN) approved countries - Patients with Baseline Itch NRS Score ≥ 4
 I1F-MC-RHCD - Double-Blind Treatment Period

Page 22 of 28
 11:16 06JAN2020
 PDPM

Parameter: Itch Numeric Rating Scale (NRS) Score ≥ 4 Improvement from Baseline
 Subgroup: Previous Nonbiologic Systemic Therapy: Never used, Ever used

	PBO (N=15)	ETN (N=23)	IXEQ4W (N=26)	Total (N=64)
Type 3 Analysis of Effects at Week 12 (Visit 7) [1]				
Treatment (p-value)				0.155
Previous Nonbiologic Systemic Therapy (p-value)				0.882
Treatment*Previous Nonbiologic Systemic Therapy (p-value)				0.655

Abbreviations: ETN = Etanercept; IXEQ4W = Ixekizumab Q4W; PBO = Placebo; CI = confidence interval; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; NRI = nonresponder imputation; Ns = number of patients in each subgroup.

See complete footnote on last page of the output.

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

Itch Numeric Rating Scale (NRS) Score ≥ 4 Improvement from Baseline at Week 12 (NRI)
 By Demographic, Geographic Region, Baseline Disease Severity, Previous Psoriasis Therapy,
 Duration of Disease Subgroup
 ITT Population in Etanercept (ETN) approved countries - Patients with Baseline Itch NRS Score ≥ 4
 I1F-MC-RHCD - Double-Blind Treatment Period

Page 23 of 28
 11:16 06JAN2020
 PDPM

Parameter: Itch Numeric Rating Scale (NRS) Score ≥ 4 Improvement from Baseline
 Subgroup: Previous Nonbiologic Systemic Therapy: Never used, Ever used

	PBO (N=15)	ETN (N=23)	IXEQ4W (N=26)	Total (N=64)
Previous Nonbiologic Systemic Therapy: Never used (Ns)	12	12	19	43
Response at Week 12 (Visit 7) (NRI) [2]	3 (25.0)	7 (58.3)	13 (68.4)	23 (53.5)
95% CI [3]	(0.5, 49.5)	(30.4, 86.2)	(47.5, 89.3)	(38.6, 68.4)
Risk Difference (95% CI) vs. PBO [4]		33.33 (-8.64, 67.58)	43.42 (4.22, 72.32)	
Relative Risk (95% CI) vs. PBO [4,5]		2.33 (0.78, 6.94)	2.74 (0.98, 7.64)	
Odds Ratio (95% CI) vs. PBO [4,5]		4.20 (0.57, 35.25)	6.50 (1.03, 48.24)	
p-value vs. PBO [4]		0.214	0.029	
Risk Difference (95% CI) vs. ETN [4]			10.09 (-24.76, 45.12)	
Relative Risk (95% CI) vs. ETN [4,5]			1.17 (0.67, 2.07)	
Odds Ratio (95% CI) vs. ETN [4,5]			1.55 (0.26, 8.80)	
p-value vs. ETN [4]			0.705	

Abbreviations: ETN = Etanercept; IXEQ4W = Ixekizumab Q4W; PBO = Placebo; CI = confidence interval; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; NRI = nonresponder imputation; Ns = number of patients in each subgroup.

See complete footnote on last page of the output.

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

Itch Numeric Rating Scale (NRS) Score >=4 Improvement from Baseline at Week 12 (NRI)
 By Demographic, Geographic Region, Baseline Disease Severity, Previous Psoriasis Therapy,
 Duration of Disease Subgroup
 ITT Population in Etanercept (ETN) approved countries - Patients with Baseline Itch NRS Score >=4
 I1F-MC-RHCD - Double-Blind Treatment Period

Page 24 of 28
 11:16 06JAN2020
 PDPM

Parameter: Itch Numeric Rating Scale (NRS) Score >=4 Improvement from Baseline
 Subgroup: Previous Nonbiologic Systemic Therapy: Never used, Ever used

	PBO (N=15)	ETN (N=23)	IXEQ4W (N=26)	Total (N=64)
Previous Nonbiologic Systemic Therapy: Ever used (Ns)	3	11	7	21
Response at Week 12 (Visit 7) (NRI) [2]	1 (33.3)	4 (36.4)	5 (71.4)	10 (47.6)
95% CI [3]	(0.0, 86.7)	(7.9, 64.8)	(38.0, 100.0)	(26.3, 69.0)
Risk Difference (95% CI) vs. PBO [4]		3.03 (-58.90, 54.11)	38.10 (-32.00, 85.36)	
Relative Risk (95% CI) vs. PBO [4,5]		1.09 (0.18, 6.48)	2.14 (0.40, 11.35)	
Odds Ratio (95% CI) vs. PBO [4,5]		1.14 (0.04, 84.07)	5.00 (0.14, 352.66)	
p-value vs. PBO [4]		>0.999	0.500	
Risk Difference (95% CI) vs. ETN [4]			35.06 (-14.85, 72.57)	
Relative Risk (95% CI) vs. ETN [4,5]			1.96 (0.79, 4.89)	
Odds Ratio (95% CI) vs. ETN [4,5]			4.38 (0.41, 61.70)	
p-value vs. ETN [4]			0.335	

Abbreviations: ETN = Etanercept; IXEQ4W = Ixekizumab Q4W; PBO = Placebo; CI = confidence interval; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; NRI = nonresponder imputation; Ns = number of patients in each subgroup.

See complete footnote on last page of the output.

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

Itch Numeric Rating Scale (NRS) Score ≥ 4 Improvement from Baseline at Week 12 (NRI)
 By Demographic, Geographic Region, Baseline Disease Severity, Previous Psoriasis Therapy,
 Duration of Disease Subgroup
 ITT Population in Etanercept (ETN) approved countries - Patients with Baseline Itch NRS Score ≥ 4
 I1F-MC-RHCD - Double-Blind Treatment Period

Page 25 of 28
 11:16 06JAN2020
 PDPM

Parameter: Itch Numeric Rating Scale (NRS) Score ≥ 4 Improvement from Baseline
 Subgroup: Duration of Disease: >0.5 year and ≤ 2 years, >2 years

	PBO (N=15)	ETN (N=23)	IXEQ4W (N=26)	Total (N=64)
Type 3 Analysis of Effects at Week 12 (Visit 7) [1]				
Treatment (p-value)				0.042
Duration of Disease (p-value)				0.370
Treatment*Duration of Disease (p-value)				0.247

Abbreviations: ETN = Etanercept; IXEQ4W = Ixekizumab Q4W; PBO = Placebo; CI = confidence interval; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; NRI = nonresponder imputation; Ns = number of patients in each subgroup.

See complete footnote on last page of the output.

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

Itch Numeric Rating Scale (NRS) Score ≥ 4 Improvement from Baseline at Week 12 (NRI)
 By Demographic, Geographic Region, Baseline Disease Severity, Previous Psoriasis Therapy,
 Duration of Disease Subgroup
 ITT Population in Etanercept (ETN) approved countries - Patients with Baseline Itch NRS Score ≥ 4
 I1F-MC-RHCD - Double-Blind Treatment Period

Page 26 of 28
 11:16 06JAN2020
 PDPM

Parameter: Itch Numeric Rating Scale (NRS) Score ≥ 4 Improvement from Baseline
 Subgroup: Duration of Disease: >0.5 year and ≤ 2 years, >2 years

	PBO (N=15)	ETN (N=23)	IXEQ4W (N=26)	Total (N=64)
Duration of Disease: >0.5 year and ≤ 2 years (Ns)	7	5	9	21
Response at Week 12 (Visit 7) (NRI) [2]	1 (14.3)	4 (80.0)	8 (88.9)	13 (61.9)
95% CI [3]	(0.0, 40.2)	(44.9, 100.0)	(68.4, 100.0)	(41.1, 82.7)
Risk Difference (95% CI) vs. PBO [4]		65.71 (0.91, 95.18)	74.60 (21.84, 96.52)	
Relative Risk (95% CI) vs. PBO [4,5]		5.60 (0.87, 36.22)	6.22 (1.00, 38.76)	
Odds Ratio (95% CI) vs. PBO [4,5]		24.00 (0.75, >999)	48.00 (1.75, >999)	
p-value vs. PBO [4]		0.072	0.009	
Risk Difference (95% CI) vs. ETN [4]			8.89 (-36.04, 60.73)	
Relative Risk (95% CI) vs. ETN [4,5]			1.11 (0.68, 1.82)	
Odds Ratio (95% CI) vs. ETN [4,5]			2.00 (0.02, 176.30)	
p-value vs. ETN [4]			>0.999	

Abbreviations: ETN = Etanercept; IXEQ4W = Ixekizumab Q4W; PBO = Placebo; CI = confidence interval; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; NRI = nonresponder imputation; Ns = number of patients in each subgroup.

See complete footnote on last page of the output.

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

Itch Numeric Rating Scale (NRS) Score ≥ 4 Improvement from Baseline at Week 12 (NRI)
 By Demographic, Geographic Region, Baseline Disease Severity, Previous Psoriasis Therapy,
 Duration of Disease Subgroup
 ITT Population in Etanercept (ETN) approved countries - Patients with Baseline Itch NRS Score ≥ 4
 I1F-MC-RHCD - Double-Blind Treatment Period

Page 27 of 28
 11:16 06JAN2020
 PDPM

Parameter: Itch Numeric Rating Scale (NRS) Score ≥ 4 Improvement from Baseline
 Subgroup: Duration of Disease: >0.5 year and ≤ 2 years, >2 years

	PBO (N=15)	ETN (N=23)	IXEQ4W (N=26)	Total (N=64)
Duration of Disease: >2 years (Ns)	8	17	15	40
Response at Week 12 (Visit 7) (NRI) [2]	3 (37.5)	7 (41.2)	9 (60.0)	19 (47.5)
95% CI [3]	(4.0, 71.0)	(17.8, 64.6)	(35.2, 84.8)	(32.0, 63.0)
Risk Difference (95% CI) vs. PBO [4]		3.68 (-39.79, 42.25)	22.50 (-22.44, 60.32)	
Relative Risk (95% CI) vs. PBO [4,5]		1.10 (0.38, 3.17)	1.60 (0.60, 4.29)	
Odds Ratio (95% CI) vs. PBO [4,5]		1.17 (0.16, 10.03)	2.50 (0.32, 21.82)	
p-value vs. PBO [4]		>0.999	0.400	
Risk Difference (95% CI) vs. ETN [4]			18.82 (-17.15, 51.45)	
Relative Risk (95% CI) vs. ETN [4,5]			1.46 (0.72, 2.94)	
Odds Ratio (95% CI) vs. ETN [4,5]			2.14 (0.42, 11.10)	
p-value vs. ETN [4]			0.479	

Abbreviations: ETN = Etanercept; IXEQ4W = Ixekizumab Q4W; PBO = Placebo; CI = confidence interval; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; NRI = nonresponder imputation; Ns = number of patients in each subgroup.

See complete footnote on last page of the output.

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

Itch Numeric Rating Scale (NRS) Score ≥ 4 Improvement from Baseline at Week 12 (NRI)
By Demographic, Geographic Region, Baseline Disease Severity, Previous Psoriasis Therapy,
Duration of Disease Subgroup
ITT Population in Etanercept (ETN) approved countries - Patients with Baseline Itch NRS Score ≥ 4
I1F-MC-RHCD - Double-Blind Treatment Period

Page 28 of 28
11:16 06JAN2020
PDPM

Abbreviations: ETN = Etanercept; IXEQ4W = Ixekizumab Q4W; PBO = Placebo; CI = confidence interval; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; NRI = nonresponder imputation; Ns = number of patients in each subgroup.

- [1] Logistic regression analysis with treatment, subgroup, and treatment-by-subgroup interaction, using Firth's correction to accommodate (potential) sparse response rates.
- [2] Percentage of response is calculated by $n/Ns \cdot 100\%$.
- [3] Confidence intervals are constructed using the asymptotic method, without continuity correction (that is, normal approximation to the binomial distribution).
- [4] Statistics are from the Fisher's exact test.
- [5] In case of one cell with zero events, the Haldane-Anscombe correction is used to calculate OR, RR and corresponding confidence intervals.

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

4.10.3 Subgruppen des Endpunktes PatGA zu Woche 12

PatGA (0,1) Response Rates at Week 12 (NRI)
 By Demographic, Geographic Region, Baseline Disease Severity, Previous Psoriasis Therapy,
 Duration of Disease Subgroup
 ITT Population in Etanercept (ETN) approved countries
 IIF-MC-RHCD - Double-Blind Treatment Period

Page 1 of 28
 11:16 06JAN2020
 PDPM

Parameter: PatGA (0,1) Response
 Subgroup: Gender: Male, Female

	PBO (N=19)	ETN (N=30)	IXEQ4W (N=38)	Total (N=87)

Type 3 Analysis of Effects at Week 12 (Visit 7) [1]				
Treatment (p-value)				<0.001
Gender (p-value)				0.996
Treatment*Gender (p-value)				0.682

 Abbreviations: ETN = Etanercept; IXEQ4W = Ixekizumab Q4W; PBO = Placebo; CI = confidence interval; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; NRI = nonresponder imputation; Ns = number of patients in each subgroup.

See complete footnote on last page of the output.

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

PatGA (0,1) Response Rates at Week 12 (NRI)
 By Demographic, Geographic Region, Baseline Disease Severity, Previous Psoriasis Therapy,
 Duration of Disease Subgroup
 ITT Population in Etanercept (ETN) approved countries
 I1F-MC-RHCD - Double-Blind Treatment Period

Page 2 of 28
 11:16 06JAN2020
 PDPM

Parameter: PatGA (0,1) Response
 Subgroup: Gender: Male, Female

	PBO (N=19)	ETN (N=30)	IXEQ4W (N=38)	Total (N=87)
Gender: Male (Ns)	9	12	20	41
Response at Week 12 (Visit 7) (NRI) [2]	1 (11.1)	5 (41.7)	16 (80.0)	22 (53.7)
95% CI [3]	(0.0, 31.6)	(13.8, 69.6)	(62.5, 97.5)	(38.4, 68.9)
Risk Difference (95% CI) vs. PBO [4]		30.56 (-12.16, 65.07)	68.89 (21.20, 89.01)	
Relative Risk (95% CI) vs. PBO [4,5]		3.75 (0.53, 26.77)	7.20 (1.12, 46.29)	
Odds Ratio (95% CI) vs. PBO [4,5]		5.71 (0.43, 303.35)	32.00 (2.56, >999)	
p-value vs. PBO [4]		0.178	<0.001	
Risk Difference (95% CI) vs. ETN [4]			38.33 (2.34, 68.55)	
Relative Risk (95% CI) vs. ETN [4,5]			1.92 (0.95, 3.88)	
Odds Ratio (95% CI) vs. ETN [4,5]			5.60 (0.90, 36.85)	
p-value vs. ETN [4]			0.053	

Abbreviations: ETN = Etanercept; IXEQ4W = Ixekizumab Q4W; PBO = Placebo; CI = confidence interval; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; NRI = nonresponder imputation; Ns = number of patients in each subgroup.

See complete footnote on last page of the output.

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

PatGA (0,1) Response Rates at Week 12 (NRI)
 By Demographic, Geographic Region, Baseline Disease Severity, Previous Psoriasis Therapy,
 Duration of Disease Subgroup
 ITT Population in Etanercept (ETN) approved countries
 I1F-MC-RHCD - Double-Blind Treatment Period

Page 3 of 28
 11:16 06JAN2020
 PDPM

Parameter: PatGA (0,1) Response
 Subgroup: Gender: Male, Female

	PBO (N=19)	ETN (N=30)	IXEQ4W (N=38)	Total (N=87)
Gender: Female (Ns)	10	18	18	46
Response at Week 12 (Visit 7) (NRI) [2]	1 (10.0)	10 (55.6)	13 (72.2)	24 (52.2)
95% CI [3]	(0.0, 28.6)	(32.6, 78.5)	(51.5, 92.9)	(37.7, 66.6)
Risk Difference (95% CI) vs. PBO [4]		45.56 (3.82, 71.68)	62.22 (18.33, 84.50)	
Relative Risk (95% CI) vs. PBO [4,5]		5.56 (0.83, 37.32)	7.22 (1.10, 47.39)	
Odds Ratio (95% CI) vs. PBO [4,5]		11.25 (1.05, 541.23)	23.40 (2.01, >999)	
p-value vs. PBO [4]		0.041	0.004	
Risk Difference (95% CI) vs. ETN [4]			16.67 (-15.76, 46.89)	
Relative Risk (95% CI) vs. ETN [4,5]			1.30 (0.79, 2.15)	
Odds Ratio (95% CI) vs. ETN [4,5]			2.08 (0.43, 10.65)	
p-value vs. ETN [4]			0.489	

Abbreviations: ETN = Etanercept; IXEQ4W = Ixekizumab Q4W; PBO = Placebo; CI = confidence interval; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; NRI = nonresponder imputation; Ns = number of patients in each subgroup.

See complete footnote on last page of the output.

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

PatGA (0,1) Response Rates at Week 12 (NRI)
 By Demographic, Geographic Region, Baseline Disease Severity, Previous Psoriasis Therapy,
 Duration of Disease Subgroup
 ITT Population in Etanercept (ETN) approved countries
 I1F-MC-RHCD - Double-Blind Treatment Period

Page 4 of 28
 11:16 06JAN2020
 PDPM

Parameter: PatGA (0,1) Response
 Subgroup: Age Group (years): <12, >=12

	PBO (N=19)	ETN (N=30)	IXEQ4W (N=38)	Total (N=87)
Type 3 Analysis of Effects at Week 12 (Visit 7) [1]				
Treatment (p-value)				0.004
Age Group (years) (p-value)				0.460
Treatment*Age Group (years) (p-value)				0.482

Abbreviations: ETN = Etanercept; IXEQ4W = Ixekizumab Q4W; PBO = Placebo; CI = confidence interval; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; NRI = nonresponder imputation; Ns = number of patients in each subgroup.

See complete footnote on last page of the output.

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

PatGA (0,1) Response Rates at Week 12 (NRI)
 By Demographic, Geographic Region, Baseline Disease Severity, Previous Psoriasis Therapy,
 Duration of Disease Subgroup
 ITT Population in Etanercept (ETN) approved countries
 I1F-MC-RHCD - Double-Blind Treatment Period

Page 5 of 28
 11:16 06JAN2020
 PDPM

Parameter: PatGA (0,1) Response
 Subgroup: Age Group (years): <12, >=12

	PBO (N=19)	ETN (N=30)	IXEQ4W (N=38)	Total (N=87)
Age Group (years): <12 (Ns)	5	6	10	21
Response at Week 12 (Visit 7) (NRI) [2]	1 (20.0)	4 (66.7)	7 (70.0)	12 (57.1)
95% CI [3]	(0.0, 55.1)	(28.9, 100.0)	(41.6, 98.4)	(36.0, 78.3)
Risk Difference (95% CI) vs. PBO [4]		46.67 (-17.84, 87.45)	50.00 (-8.75, 85.31)	
Relative Risk (95% CI) vs. PBO [4,5]		3.33 (0.53, 21.03)	3.50 (0.58, 21.16)	
Odds Ratio (95% CI) vs. PBO [4,5]		8.00 (0.32, 490.16)	9.33 (0.50, 523.48)	
p-value vs. PBO [4]		0.242	0.119	
Risk Difference (95% CI) vs. ETN [4]			3.33 (-43.04, 53.15)	
Relative Risk (95% CI) vs. ETN [4,5]			1.05 (0.52, 2.11)	
Odds Ratio (95% CI) vs. ETN [4,5]			1.17 (0.07, 15.61)	
p-value vs. ETN [4]			>0.999	

Abbreviations: ETN = Etanercept; IXEQ4W = Ixekizumab Q4W; PBO = Placebo; CI = confidence interval; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; NRI = nonresponder imputation; Ns = number of patients in each subgroup.

See complete footnote on last page of the output.

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

PatGA (0,1) Response Rates at Week 12 (NRI)
 By Demographic, Geographic Region, Baseline Disease Severity, Previous Psoriasis Therapy,
 Duration of Disease Subgroup
 ITT Population in Etanercept (ETN) approved countries
 I1F-MC-RHCD - Double-Blind Treatment Period

Page 6 of 28
 11:16 06JAN2020
 PDPM

Parameter: PatGA (0,1) Response
 Subgroup: Age Group (years): <12, >=12

	PBO (N=19)	ETN (N=30)	IXEQ4W (N=38)	Total (N=87)
Age Group (years): >=12 (Ns)	14	24	28	66
Response at Week 12 (Visit 7) (NRI) [2]	1 (7.1)	11 (45.8)	22 (78.6)	34 (51.5)
95% CI [3]	(0.0, 20.6)	(25.9, 65.8)	(63.4, 93.8)	(39.5, 63.6)
Risk Difference (95% CI) vs. PBO [4]		38.69 (7.10, 61.77)	71.43 (41.90, 87.59)	
Relative Risk (95% CI) vs. PBO [4,5]		6.42 (0.92, 44.57)	11.00 (1.65, 73.44)	
Odds Ratio (95% CI) vs. PBO [4,5]		11.00 (1.19, 509.08)	47.67 (4.77, >999)	
p-value vs. PBO [4]		0.027	<0.001	
Risk Difference (95% CI) vs. ETN [4]			32.74 (4.73, 56.94)	
Relative Risk (95% CI) vs. ETN [4,5]			1.71 (1.07, 2.76)	
Odds Ratio (95% CI) vs. ETN [4,5]			4.33 (1.12, 17.58)	
p-value vs. ETN [4]			0.021	

Abbreviations: ETN = Etanercept; IXEQ4W = Ixekizumab Q4W; PBO = Placebo; CI = confidence interval; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; NRI = nonresponder imputation; Ns = number of patients in each subgroup.

See complete footnote on last page of the output.

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

PatGA (0,1) Response Rates at Week 12 (NRI)
 By Demographic, Geographic Region, Baseline Disease Severity, Previous Psoriasis Therapy,
 Duration of Disease Subgroup
 ITT Population in Etanercept (ETN) approved countries
 I1F-MC-RHCD - Double-Blind Treatment Period

Page 7 of 28
 11:16 06JAN2020
 PDPM

Parameter: PatGA (0,1) Response
 Subgroup: Weight Category: <=50 kg, >50 kg

	PBO (N=19)	ETN (N=30)	IXEQ4W (N=38)	Total (N=87)
--	---------------	---------------	------------------	-----------------

Type 3 Analysis of Effects at Week 12 (Visit 7) [1]
 Treatment (p-value)
 Weight Category (p-value)
 Treatment*Weight Category (p-value)

0.002
 0.259
 0.890

Abbreviations: ETN = Etanercept; IXEQ4W = Ixekizumab Q4W; PBO = Placebo; CI = confidence interval; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; NRI = nonresponder imputation; Ns = number of patients in each subgroup.

See complete footnote on last page of the output.

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

PatGA (0,1) Response Rates at Week 12 (NRI)
 By Demographic, Geographic Region, Baseline Disease Severity, Previous Psoriasis Therapy,
 Duration of Disease Subgroup
 ITT Population in Etanercept (ETN) approved countries
 I1F-MC-RHCD - Double-Blind Treatment Period

Page 8 of 28
 11:16 06JAN2020
 PDPM

Parameter: PatGA (0,1) Response
 Subgroup: Weight Category: <=50 kg, >50 kg

	PBO (N=19)	ETN (N=30)	IXEQ4W (N=38)	Total (N=87)
Weight Category: <=50 kg (Ns)	5	8	11	24
Response at Week 12 (Visit 7) (NRI) [2]	1 (20.0)	5 (62.5)	9 (81.8)	15 (62.5)
95% CI [3]	(0.0, 55.1)	(29.0, 96.0)	(59.0, 100.0)	(43.1, 81.9)
Risk Difference (95% CI) vs. PBO [4]		42.50 (-17.27, 81.72)	61.82 (5.28, 91.07)	
Relative Risk (95% CI) vs. PBO [4,5]		3.13 (0.50, 19.55)	4.09 (0.69, 24.14)	
Odds Ratio (95% CI) vs. PBO [4,5]		6.67 (0.34, 392.49)	18.00 (0.85, 980.98)	
p-value vs. PBO [4]		0.266	0.036	
Risk Difference (95% CI) vs. ETN [4]			19.32 (-25.82, 61.61)	
Relative Risk (95% CI) vs. ETN [4,5]			1.31 (0.72, 2.40)	
Odds Ratio (95% CI) vs. ETN [4,5]			2.70 (0.21, 40.79)	
p-value vs. ETN [4]			0.603	

Abbreviations: ETN = Etanercept; IXEQ4W = Ixekizumab Q4W; PBO = Placebo; CI = confidence interval; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; NRI = nonresponder imputation; Ns = number of patients in each subgroup.

See complete footnote on last page of the output.

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

PatGA (0,1) Response Rates at Week 12 (NRI)
 By Demographic, Geographic Region, Baseline Disease Severity, Previous Psoriasis Therapy,
 Duration of Disease Subgroup
 ITT Population in Etanercept (ETN) approved countries
 I1F-MC-RHCD - Double-Blind Treatment Period

Page 9 of 28
 11:16 06JAN2020
 PDPM

Parameter: PatGA (0,1) Response
 Subgroup: Weight Category: <=50 kg, >50 kg

	PBO (N=19)	ETN (N=30)	IXEQ4W (N=38)	Total (N=87)
Weight Category: >50 kg (Ns)	14	22	27	63
Response at Week 12 (Visit 7) (NRI) [2]	1 (7.1)	10 (45.5)	20 (74.1)	31 (49.2)
95% CI [3]	(0.0, 20.6)	(24.6, 66.3)	(57.5, 90.6)	(36.9, 61.6)
Risk Difference (95% CI) vs. PBO [4]		38.31 (6.53, 62.34)	66.93 (35.14, 84.53)	
Relative Risk (95% CI) vs. PBO [4,5]		6.36 (0.91, 44.43)	10.37 (1.55, 69.46)	
Odds Ratio (95% CI) vs. PBO [4,5]		10.83 (1.14, 505.48)	37.14 (3.84, >999)	
p-value vs. PBO [4]		0.025	<0.001	
Risk Difference (95% CI) vs. ETN [4]			28.62 (0.19, 54.66)	
Relative Risk (95% CI) vs. ETN [4,5]			1.63 (0.98, 2.71)	
Odds Ratio (95% CI) vs. ETN [4,5]			3.43 (0.89, 13.62)	
p-value vs. ETN [4]			0.076	

Abbreviations: ETN = Etanercept; IXEQ4W = Ixekizumab Q4W; PBO = Placebo; CI = confidence interval; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; NRI = nonresponder imputation; Ns = number of patients in each subgroup.

See complete footnote on last page of the output.

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

PatGA (0,1) Response Rates at Week 12 (NRI)
 By Demographic, Geographic Region, Baseline Disease Severity, Previous Psoriasis Therapy,
 Duration of Disease Subgroup
 ITT Population in Etanercept (ETN) approved countries
 I1F-MC-RHCD - Double-Blind Treatment Period

Page 10 of 28
 11:16 06JAN2020
 PDPM

Parameter: PatGA (0,1) Response
 Subgroup: Ethnicity: Not Hispanic or Latino, Hispanic or Latino

	PBO (N=19)	ETN (N=30)	IXEQ4W (N=38)	Total (N=87)
Type 3 Analysis of Effects at Week 12 (Visit 7) [1]				
Treatment (p-value)				0.015
Ethnicity (p-value)				0.477
Treatment*Ethnicity (p-value)				0.953

Abbreviations: ETN = Etanercept; IXEQ4W = Ixekizumab Q4W; PBO = Placebo; CI = confidence interval; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; NRI = nonresponder imputation; Ns = number of patients in each subgroup.

See complete footnote on last page of the output.

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

PatGA (0,1) Response Rates at Week 12 (NRI)
 By Demographic, Geographic Region, Baseline Disease Severity, Previous Psoriasis Therapy,
 Duration of Disease Subgroup
 ITT Population in Etanercept (ETN) approved countries
 I1F-MC-RHCD - Double-Blind Treatment Period

Page 11 of 28
 11:16 06JAN2020
 PDPM

Parameter: PatGA (0,1) Response
 Subgroup: Ethnicity: Not Hispanic or Latino, Hispanic or Latino

	PBO (N=19)	ETN (N=30)	IXEQ4W (N=38)	Total (N=87)
Ethnicity: Not Hispanic or Latino (Ns)	15	23	30	68
Response at Week 12 (Visit 7) (NRI) [2]	2 (13.3)	12 (52.2)	24 (80.0)	38 (55.9)
95% CI [3]	(0.0, 30.5)	(31.8, 72.6)	(65.7, 94.3)	(44.1, 67.7)
Risk Difference (95% CI) vs. PBO [4]		38.84 (5.82, 63.39)	66.67 (36.81, 84.71)	
Relative Risk (95% CI) vs. PBO [4,5]		3.91 (1.02, 15.07)	6.00 (1.63, 22.07)	
Odds Ratio (95% CI) vs. PBO [4,5]		7.09 (1.12, 74.89)	26.00 (3.89, 269.70)	
p-value vs. PBO [4]		0.020	<0.001	
Risk Difference (95% CI) vs. ETN [4]			27.83 (1.13, 52.91)	
Relative Risk (95% CI) vs. ETN [4,5]			1.53 (1.00, 2.36)	
Odds Ratio (95% CI) vs. ETN [4,5]			3.67 (0.94, 14.96)	
p-value vs. ETN [4]			0.041	

Abbreviations: ETN = Etanercept; IXEQ4W = Ixekizumab Q4W; PBO = Placebo; CI = confidence interval; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; NRI = nonresponder imputation; Ns = number of patients in each subgroup.

See complete footnote on last page of the output.

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

PatGA (0,1) Response Rates at Week 12 (NRI)
 By Demographic, Geographic Region, Baseline Disease Severity, Previous Psoriasis Therapy,
 Duration of Disease Subgroup
 ITT Population in Etanercept (ETN) approved countries
 I1F-MC-RHCD - Double-Blind Treatment Period

Page 12 of 28
 11:16 06JAN2020
 PDPM

Parameter: PatGA (0,1) Response
 Subgroup: Ethnicity: Not Hispanic or Latino, Hispanic or Latino

	PBO (N=19)	ETN (N=30)	IXEQ4W (N=38)	Total (N=87)
Ethnicity: Hispanic or Latino (Ns)	4	7	6	17
Response at Week 12 (Visit 7) (NRI) [2]	0	3 (42.9)	4 (66.7)	7 (41.2)
95% CI [3]	(0.0, 0.0)	(6.2, 79.5)	(28.9, 100.0)	(17.8, 64.6)
Risk Difference (95% CI) vs. PBO [4]		42.86 (-22.66, 81.59)	66.67 (-0.49, 95.67)	
Relative Risk (95% CI) vs. PBO [4,5]		4.20 (0.28, 63.95)	6.23 (0.43, 89.35)	
Odds Ratio (95% CI) vs. PBO [4,5]		7.00 (0.27, 178.47)	16.20 (0.59, 441.68)	
p-value vs. PBO [4]		0.236	0.076	
Risk Difference (95% CI) vs. ETN [4]			23.81 (-33.95, 71.34)	
Relative Risk (95% CI) vs. ETN [4,5]			1.56 (0.56, 4.34)	
Odds Ratio (95% CI) vs. ETN [4,5]			2.67 (0.18, 46.59)	
p-value vs. ETN [4]			0.592	

Abbreviations: ETN = Etanercept; IXEQ4W = Ixekizumab Q4W; PBO = Placebo; CI = confidence interval; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; NRI = nonresponder imputation; Ns = number of patients in each subgroup.

See complete footnote on last page of the output.

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

PatGA (0,1) Response Rates at Week 12 (NRI)
 By Demographic, Geographic Region, Baseline Disease Severity, Previous Psoriasis Therapy,
 Duration of Disease Subgroup
 ITT Population in Etanercept (ETN) approved countries
 I1F-MC-RHCD - Double-Blind Treatment Period

Page 13 of 28
 11:16 06JAN2020
 PDPM

Parameter: PatGA (0,1) Response
 Subgroup: Geographic Region: Europe Union, Rest of the World

	PBO (N=19)	ETN (N=30)	IXEQ4W (N=38)	Total (N=87)
Type 3 Analysis of Effects at Week 12 (Visit 7) [1]				
Treatment (p-value)				0.006
Geographic Region (p-value)				0.204
Treatment*Geographic Region (p-value)				0.158

Abbreviations: ETN = Etanercept; IXEQ4W = Ixekizumab Q4W; PBO = Placebo; CI = confidence interval; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; NRI = nonresponder imputation; Ns = number of patients in each subgroup.

See complete footnote on last page of the output.

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

PatGA (0,1) Response Rates at Week 12 (NRI)
 By Demographic, Geographic Region, Baseline Disease Severity, Previous Psoriasis Therapy,
 Duration of Disease Subgroup
 ITT Population in Etanercept (ETN) approved countries
 I1F-MC-RHCD - Double-Blind Treatment Period

Page 14 of 28
 11:16 06JAN2020
 PDPM

Parameter: PatGA (0,1) Response
 Subgroup: Geographic Region: Europe Union, Rest of the World

	PBO (N=19)	ETN (N=30)	IXEQ4W (N=38)	Total (N=87)
Geographic Region: Europe Union (Ns)	13	21	26	60
Response at Week 12 (Visit 7) (NRI) [2]	2 (15.4)	10 (47.6)	23 (88.5)	35 (58.3)
95% CI [3]	(0.0, 35.0)	(26.3, 69.0)	(76.2, 100.0)	(45.9, 70.8)
Risk Difference (95% CI) vs. PBO [4]		32.23 (-2.50, 59.21)	73.08 (38.57, 90.90)	
Relative Risk (95% CI) vs. PBO [4,5]		3.10 (0.80, 11.96)	5.75 (1.59, 20.73)	
Odds Ratio (95% CI) vs. PBO [4,5]		5.00 (0.75, 54.82)	42.17 (4.88, 488.17)	
p-value vs. PBO [4]		0.075	<0.001	
Risk Difference (95% CI) vs. ETN [4]			40.84 (13.50, 64.24)	
Relative Risk (95% CI) vs. ETN [4,5]			1.86 (1.16, 2.97)	
Odds Ratio (95% CI) vs. ETN [4,5]			8.43 (1.65, 54.53)	
p-value vs. ETN [4]			0.004	

Abbreviations: ETN = Etanercept; IXEQ4W = Ixekizumab Q4W; PBO = Placebo; CI = confidence interval; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; NRI = nonresponder imputation; Ns = number of patients in each subgroup.

See complete footnote on last page of the output.

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

PatGA (0,1) Response Rates at Week 12 (NRI)
 By Demographic, Geographic Region, Baseline Disease Severity, Previous Psoriasis Therapy,
 Duration of Disease Subgroup
 ITT Population in Etanercept (ETN) approved countries
 I1F-MC-RHCD - Double-Blind Treatment Period

Page 15 of 28
 11:16 06JAN2020
 PDPM

Parameter: PatGA (0,1) Response
 Subgroup: Geographic Region: Europe Union, Rest of the World

	PBO (N=19)	ETN (N=30)	IXEQ4W (N=38)	Total (N=87)
Geographic Region: Rest of the World (Ns)	6	9	12	27
Response at Week 12 (Visit 7) (NRI) [2]	0	5 (55.6)	6 (50.0)	11 (40.7)
95% CI [3]	(0.0, 0.0)	(23.1, 88.0)	(21.7, 78.3)	(22.2, 59.3)
Risk Difference (95% CI) vs. PBO [4]		55.56 (3.91, 86.30)	50.00 (-2.69, 78.91)	
Relative Risk (95% CI) vs. PBO [4,5]		7.53 (0.50, 113.99)	6.76 (0.45, 102.19)	
Odds Ratio (95% CI) vs. PBO [4,5]		15.89 (0.69, 365.14)	13.00 (0.60, 281.46)	
p-value vs. PBO [4]		0.044	0.054	
Risk Difference (95% CI) vs. ETN [4]			-5.56 (-47.66, 37.80)	
Relative Risk (95% CI) vs. ETN [4,5]			0.90 (0.40, 2.03)	
Odds Ratio (95% CI) vs. ETN [4,5]			0.80 (0.10, 6.15)	
p-value vs. ETN [4]			>0.999	

Abbreviations: ETN = Etanercept; IXEQ4W = Ixekizumab Q4W; PBO = Placebo; CI = confidence interval; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; NRI = nonresponder imputation; Ns = number of patients in each subgroup.

See complete footnote on last page of the output.

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

PatGA (0,1) Response Rates at Week 12 (NRI)
 By Demographic, Geographic Region, Baseline Disease Severity, Previous Psoriasis Therapy,
 Duration of Disease Subgroup
 ITT Population in Etanercept (ETN) approved countries
 I1F-MC-RHCD - Double-Blind Treatment Period

Page 16 of 28
 11:16 06JAN2020
 PDPM

Parameter: PatGA (0,1) Response
 Subgroup: Baseline PASI category: <20, >=20

	PBO (N=19)	ETN (N=30)	IXEQ4W (N=38)	Total (N=87)
Type 3 Analysis of Effects at Week 12 (Visit 7) [1]				
Treatment (p-value)				0.021
Baseline PASI category (p-value)				0.208
Treatment*Baseline PASI category (p-value)				0.356

Abbreviations: ETN = Etanercept; IXEQ4W = Ixekizumab Q4W; PBO = Placebo; CI = confidence interval; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; NRI = nonresponder imputation; Ns = number of patients in each subgroup.

See complete footnote on last page of the output.

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

PatGA (0,1) Response Rates at Week 12 (NRI)
 By Demographic, Geographic Region, Baseline Disease Severity, Previous Psoriasis Therapy,
 Duration of Disease Subgroup
 ITT Population in Etanercept (ETN) approved countries
 I1F-MC-RHCD - Double-Blind Treatment Period

Page 17 of 28
 11:16 06JAN2020
 PDPM

Parameter: PatGA (0,1) Response
 Subgroup: Baseline PASI category: <20, >=20

	PBO (N=19)	ETN (N=30)	IXEQ4W (N=38)	Total (N=87)
Baseline PASI category: <20 (Ns)	3	9	5	17
Response at Week 12 (Visit 7) (NRI) [2]	1 (33.3)	4 (44.4)	5 (100.0)	10 (58.8)
95% CI [3]	(0.0, 86.7)	(12.0, 76.9)	(100.0, 100.0)	(35.4, 82.2)
Risk Difference (95% CI) vs. PBO [4]		11.11 (-55.63, 63.77)	66.67 (-9.30, 99.12)	
Relative Risk (95% CI) vs. PBO [4,5]		1.33 (0.23, 7.74)	3.00 (0.61, 14.86)	
Odds Ratio (95% CI) vs. PBO [4,5]		1.60 (0.06, 117.66)	18.33 (0.54, 627.20)	
p-value vs. PBO [4]		>0.999	0.107	
Risk Difference (95% CI) vs. ETN [4]			55.56 (-2.36, 86.30)	
Relative Risk (95% CI) vs. ETN [4,5]			2.25 (1.08, 4.67)	
Odds Ratio (95% CI) vs. ETN [4,5]			13.44 (0.58, 314.29)	
p-value vs. ETN [4]			0.086	

Abbreviations: ETN = Etanercept; IXEQ4W = Ixekizumab Q4W; PBO = Placebo; CI = confidence interval; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; NRI = nonresponder imputation; Ns = number of patients in each subgroup.

See complete footnote on last page of the output.

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

PatGA (0,1) Response Rates at Week 12 (NRI)
 By Demographic, Geographic Region, Baseline Disease Severity, Previous Psoriasis Therapy,
 Duration of Disease Subgroup
 ITT Population in Etanercept (ETN) approved countries
 I1F-MC-RHCD - Double-Blind Treatment Period

Page 18 of 28
 11:16 06JAN2020
 PDPM

Parameter: PatGA (0,1) Response
 Subgroup: Baseline PASI category: <20, >=20

	PBO (N=19)	ETN (N=30)	IXEQ4W (N=38)	Total (N=87)
Baseline PASI category: >=20 (Ns)	16	21	33	70
Response at Week 12 (Visit 7) (NRI) [2]	1 (6.3)	11 (52.4)	24 (72.7)	36 (51.4)
95% CI [3]	(0.0, 18.1)	(31.0, 73.7)	(57.5, 87.9)	(39.7, 63.1)
Risk Difference (95% CI) vs. PBO [4]		46.13 (13.89, 70.10)	66.48 (40.40, 82.79)	
Relative Risk (95% CI) vs. PBO [4,5]		8.38 (1.20, 58.38)	11.64 (1.72, 78.52)	
Odds Ratio (95% CI) vs. PBO [4,5]		16.50 (1.74, 756.26)	40.00 (4.50, >999)	
p-value vs. PBO [4]		0.004	<0.001	
Risk Difference (95% CI) vs. ETN [4]			20.35 (-6.81, 46.25)	
Relative Risk (95% CI) vs. ETN [4,5]			1.39 (0.88, 2.20)	
Odds Ratio (95% CI) vs. ETN [4,5]			2.42 (0.66, 8.91)	
p-value vs. ETN [4]			0.153	

Abbreviations: ETN = Etanercept; IXEQ4W = Ixekizumab Q4W; PBO = Placebo; CI = confidence interval; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; NRI = nonresponder imputation; Ns = number of patients in each subgroup.

See complete footnote on last page of the output.

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

PatGA (0,1) Response Rates at Week 12 (NRI)
 By Demographic, Geographic Region, Baseline Disease Severity, Previous Psoriasis Therapy,
 Duration of Disease Subgroup
 ITT Population in Etanercept (ETN) approved countries
 I1F-MC-RHCD - Double-Blind Treatment Period

Page 19 of 28
 11:16 06JAN2020
 PDPM

Parameter: PatGA (0,1) Response
 Subgroup: Baseline BSA category: <20%, >=20%

	PBO (N=19)	ETN (N=30)	IXEQ4W (N=38)	Total (N=87)
Type 3 Analysis of Effects at Week 12 (Visit 7) [1]				
Treatment (p-value)				0.011
Baseline BSA category (p-value)				0.195
Treatment*Baseline BSA category (p-value)				0.321

Abbreviations: ETN = Etanercept; IXEQ4W = Ixekizumab Q4W; PBO = Placebo; CI = confidence interval; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; NRI = nonresponder imputation; Ns = number of patients in each subgroup.

See complete footnote on last page of the output.

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

PatGA (0,1) Response Rates at Week 12 (NRI)
 By Demographic, Geographic Region, Baseline Disease Severity, Previous Psoriasis Therapy,
 Duration of Disease Subgroup
 ITT Population in Etanercept (ETN) approved countries
 I1F-MC-RHCD - Double-Blind Treatment Period

Page 20 of 28
 11:16 06JAN2020
 PDPM

Parameter: PatGA (0,1) Response
 Subgroup: Baseline BSA category: <20%, >=20%

	PBO (N=19)	ETN (N=30)	IXEQ4W (N=38)	Total (N=87)
Baseline BSA category: <20% (Ns)	3	3	8	14
Response at Week 12 (Visit 7) (NRI) [2]	1 (33.3)	1 (33.3)	8 (100.0)	10 (71.4)
95% CI [3]	(0.0, 86.7)	(0.0, 86.7)	(100.0, 100.0)	(47.8, 95.1)
Risk Difference (95% CI) vs. PBO [4]		0.00 (-76.38, 76.38)	66.67 (2.29, 99.12)	
Relative Risk (95% CI) vs. PBO [4,5]		1.00 (0.10, 9.61)	3.00 (0.61, 14.86)	
Odds Ratio (95% CI) vs. PBO [4,5]		1.00 (0.01, 117.33)	28.33 (0.86, 935.92)	
p-value vs. PBO [4]		>0.999	0.055	
Risk Difference (95% CI) vs. ETN [4]			66.67 (2.29, 99.12)	
Relative Risk (95% CI) vs. ETN [4,5]			3.00 (0.61, 14.86)	
Odds Ratio (95% CI) vs. ETN [4,5]			28.33 (0.86, 935.92)	
p-value vs. ETN [4]			0.055	

Abbreviations: ETN = Etanercept; IXEQ4W = Ixekizumab Q4W; PBO = Placebo; CI = confidence interval; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; NRI = nonresponder imputation; Ns = number of patients in each subgroup.

See complete footnote on last page of the output.

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

PatGA (0,1) Response Rates at Week 12 (NRI)
 By Demographic, Geographic Region, Baseline Disease Severity, Previous Psoriasis Therapy,
 Duration of Disease Subgroup
 ITT Population in Etanercept (ETN) approved countries
 I1F-MC-RHCD - Double-Blind Treatment Period

Page 21 of 28
 11:16 06JAN2020
 PDPM

Parameter: PatGA (0,1) Response
 Subgroup: Baseline BSA category: <20%, >=20%

	PBO (N=19)	ETN (N=30)	IXEQ4W (N=38)	Total (N=87)
Baseline BSA category: >=20% (Ns)	16	27	30	73
Response at Week 12 (Visit 7) (NRI) [2]	1 (6.3)	14 (51.9)	21 (70.0)	36 (49.3)
95% CI [3]	(0.0, 18.1)	(33.0, 70.7)	(53.6, 86.4)	(37.8, 60.8)
Risk Difference (95% CI) vs. PBO [4]		45.60 (15.04, 66.54)	63.75 (35.43, 81.24)	
Relative Risk (95% CI) vs. PBO [4,5]		8.30 (1.20, 57.28)	11.20 (1.65, 75.80)	
Odds Ratio (95% CI) vs. PBO [4,5]		16.15 (1.84, 727.46)	35.00 (3.90, >999)	
p-value vs. PBO [4]		0.003	<0.001	
Risk Difference (95% CI) vs. ETN [4]			18.15 (-8.88, 42.50)	
Relative Risk (95% CI) vs. ETN [4,5]			1.35 (0.88, 2.08)	
Odds Ratio (95% CI) vs. ETN [4,5]			2.17 (0.64, 7.41)	
p-value vs. ETN [4]			0.184	

Abbreviations: ETN = Etanercept; IXEQ4W = Ixekizumab Q4W; PBO = Placebo; CI = confidence interval; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; NRI = nonresponder imputation; Ns = number of patients in each subgroup.

See complete footnote on last page of the output.

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

PatGA (0,1) Response Rates at Week 12 (NRI)
 By Demographic, Geographic Region, Baseline Disease Severity, Previous Psoriasis Therapy,
 Duration of Disease Subgroup
 ITT Population in Etanercept (ETN) approved countries
 I1F-MC-RHCD - Double-Blind Treatment Period

Page 22 of 28
 11:16 06JAN2020
 PDPM

Parameter: PatGA (0,1) Response
 Subgroup: Previous Nonbiologic Systemic Therapy: Never used, Ever used

	PBO (N=19)	ETN (N=30)	IXEQ4W (N=38)	Total (N=87)
Type 3 Analysis of Effects at Week 12 (Visit 7) [1]				
Treatment (p-value)				0.004
Previous Nonbiologic Systemic Therapy (p-value)				0.843
Treatment*Previous Nonbiologic Systemic Therapy (p-value)				0.390

Abbreviations: ETN = Etanercept; IXEQ4W = Ixekizumab Q4W; PBO = Placebo; CI = confidence interval; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; NRI = nonresponder imputation; Ns = number of patients in each subgroup.

See complete footnote on last page of the output.

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

PatGA (0,1) Response Rates at Week 12 (NRI)
 By Demographic, Geographic Region, Baseline Disease Severity, Previous Psoriasis Therapy,
 Duration of Disease Subgroup
 ITT Population in Etanercept (ETN) approved countries
 I1F-MC-RHCD - Double-Blind Treatment Period

Page 23 of 28
 11:16 06JAN2020
 PDPM

Parameter: PatGA (0,1) Response
 Subgroup: Previous Nonbiologic Systemic Therapy: Never used, Ever used

	PBO (N=19)	ETN (N=30)	IXEQ4W (N=38)	Total (N=87)
Previous Nonbiologic Systemic Therapy: Never used (Ns)	15	15	27	57
Response at Week 12 (Visit 7) (NRI) [2]	1 (6.7)	9 (60.0)	21 (77.8)	31 (54.4)
95% CI [3]	(0.0, 19.3)	(35.2, 84.8)	(62.1, 93.5)	(41.5, 67.3)
Risk Difference (95% CI) vs. PBO [4]		53.33 (18.18, 78.86)	71.11 (43.91, 88.13)	
Relative Risk (95% CI) vs. PBO [4,5]		9.00 (1.30, 62.51)	11.67 (1.74, 78.33)	
Odds Ratio (95% CI) vs. PBO [4,5]		21.00 (1.91, 983.96)	49.00 (4.93, >999)	
p-value vs. PBO [4]		0.005	<0.001	
Risk Difference (95% CI) vs. ETN [4]			17.78 (-11.37, 48.00)	
Relative Risk (95% CI) vs. ETN [4,5]			1.30 (0.82, 2.05)	
Odds Ratio (95% CI) vs. ETN [4,5]			2.33 (0.47, 11.38)	
p-value vs. ETN [4]			0.292	

Abbreviations: ETN = Etanercept; IXEQ4W = Ixekizumab Q4W; PBO = Placebo; CI = confidence interval; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; NRI = nonresponder imputation; Ns = number of patients in each subgroup.

See complete footnote on last page of the output.

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

PatGA (0,1) Response Rates at Week 12 (NRI)
 By Demographic, Geographic Region, Baseline Disease Severity, Previous Psoriasis Therapy,
 Duration of Disease Subgroup
 ITT Population in Etanercept (ETN) approved countries
 I1F-MC-RHCD - Double-Blind Treatment Period

Page 24 of 28
 11:16 06JAN2020
 PDPM

Parameter: PatGA (0,1) Response
 Subgroup: Previous Nonbiologic Systemic Therapy: Never used, Ever used

	PBO (N=19)	ETN (N=30)	IXEQ4W (N=38)	Total (N=87)
Previous Nonbiologic Systemic Therapy: Ever used (Ns)	4	15	11	30
Response at Week 12 (Visit 7) (NRI) [2]	1 (25.0)	6 (40.0)	8 (72.7)	15 (50.0)
95% CI [3]	(0.0, 67.4)	(15.2, 64.8)	(46.4, 99.0)	(32.1, 67.9)
Risk Difference (95% CI) vs. PBO [4]		15.00 (-43.27, 55.76)	47.73 (-15.11, 84.57)	
Relative Risk (95% CI) vs. PBO [4,5]		1.60 (0.26, 9.75)	2.91 (0.51, 16.50)	
Odds Ratio (95% CI) vs. PBO [4,5]		2.00 (0.12, 122.23)	8.00 (0.38, 470.99)	
p-value vs. PBO [4]		>0.999	0.235	
Risk Difference (95% CI) vs. ETN [4]			32.73 (-7.75, 65.21)	
Relative Risk (95% CI) vs. ETN [4,5]			1.82 (0.89, 3.73)	
Odds Ratio (95% CI) vs. ETN [4,5]			4.00 (0.59, 31.75)	
p-value vs. ETN [4]			0.130	

Abbreviations: ETN = Etanercept; IXEQ4W = Ixekizumab Q4W; PBO = Placebo; CI = confidence interval; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; NRI = nonresponder imputation; Ns = number of patients in each subgroup.

See complete footnote on last page of the output.

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

PatGA (0,1) Response Rates at Week 12 (NRI)
 By Demographic, Geographic Region, Baseline Disease Severity, Previous Psoriasis Therapy,
 Duration of Disease Subgroup
 ITT Population in Etanercept (ETN) approved countries
 I1F-MC-RHCD - Double-Blind Treatment Period

Page 25 of 28
 11:16 06JAN2020
 PDPM

Parameter: PatGA (0,1) Response
 Subgroup: Duration of Disease: >0.5 year and <=2 years, >2 years

	PBO (N=19)	ETN (N=30)	IXEQ4W (N=38)	Total (N=87)
Type 3 Analysis of Effects at Week 12 (Visit 7) [1]				
Treatment (p-value)				0.001
Duration of Disease (p-value)				0.443
Treatment*Duration of Disease (p-value)				0.794

Abbreviations: ETN = Etanercept; IXEQ4W = Ixekizumab Q4W; PBO = Placebo; CI = confidence interval; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; NRI = nonresponder imputation; Ns = number of patients in each subgroup.

See complete footnote on last page of the output.

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

PatGA (0,1) Response Rates at Week 12 (NRI)
 By Demographic, Geographic Region, Baseline Disease Severity, Previous Psoriasis Therapy,
 Duration of Disease Subgroup
 ITT Population in Etanercept (ETN) approved countries
 I1F-MC-RHCD - Double-Blind Treatment Period

Page 26 of 28
 11:16 06JAN2020
 PDPM

Parameter: PatGA (0,1) Response
 Subgroup: Duration of Disease: >0.5 year and <=2 years, >2 years

	PBO (N=19)	ETN (N=30)	IXEQ4W (N=38)	Total (N=87)
Duration of Disease: >0.5 year and <=2 years (Ns)	7	5	11	23
Response at Week 12 (Visit 7) (NRI) [2]	0	2 (40.0)	9 (81.8)	11 (47.8)
95% CI [3]	(0.0, 0.0)	(0.0, 82.9)	(59.0, 100.0)	(27.4, 68.2)
Risk Difference (95% CI) vs. PBO [4]		40.00 (-9.41, 85.34)	81.82 (37.83, 97.72)	
Relative Risk (95% CI) vs. PBO [4,5]		6.82 (0.40, 115.54)	12.39 (0.84, 182.71)	
Odds Ratio (95% CI) vs. PBO [4,5]		10.71 (0.40, 287.83)	57.00 (2.36, >999)	
p-value vs. PBO [4]		0.152	0.002	
Risk Difference (95% CI) vs. ETN [4]			41.82 (-11.02, 81.82)	
Relative Risk (95% CI) vs. ETN [4,5]			2.05 (0.67, 6.20)	
Odds Ratio (95% CI) vs. ETN [4,5]			6.75 (0.39, 123.27)	
p-value vs. ETN [4]			0.245	

Abbreviations: ETN = Etanercept; IXEQ4W = Ixekizumab Q4W; PBO = Placebo; CI = confidence interval; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; NRI = nonresponder imputation; Ns = number of patients in each subgroup.

See complete footnote on last page of the output.

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

PatGA (0,1) Response Rates at Week 12 (NRI)
 By Demographic, Geographic Region, Baseline Disease Severity, Previous Psoriasis Therapy,
 Duration of Disease Subgroup
 ITT Population in Etanercept (ETN) approved countries
 I1F-MC-RHCD - Double-Blind Treatment Period

Page 27 of 28
 11:16 06JAN2020
 PDPM

Parameter: PatGA (0,1) Response
 Subgroup: Duration of Disease: >0.5 year and <=2 years, >2 years

	PBO (N=19)	ETN (N=30)	IXEQ4W (N=38)	Total (N=87)
Duration of Disease: >2 years (Ns)	12	23	25	60
Response at Week 12 (Visit 7) (NRI) [2]	2 (16.7)	12 (52.2)	20 (80.0)	34 (56.7)
95% CI [3]	(0.0, 37.8)	(31.8, 72.6)	(64.3, 95.7)	(44.1, 69.2)
Risk Difference (95% CI) vs. PBO [4]		35.51 (-2.08, 62.03)	63.33 (27.66, 84.81)	
Relative Risk (95% CI) vs. PBO [4,5]		3.13 (0.83, 11.77)	4.80 (1.33, 17.27)	
Odds Ratio (95% CI) vs. PBO [4,5]		5.45 (0.83, 59.25)	20.00 (2.69, 219.28)	
p-value vs. PBO [4]		0.070	<0.001	
Risk Difference (95% CI) vs. ETN [4]			27.83 (0.33, 52.91)	
Relative Risk (95% CI) vs. ETN [4,5]			1.53 (0.99, 2.38)	
Odds Ratio (95% CI) vs. ETN [4,5]			3.67 (0.88, 16.55)	
p-value vs. ETN [4]			0.066	

Abbreviations: ETN = Etanercept; IXEQ4W = Ixekizumab Q4W; PBO = Placebo; CI = confidence interval; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; NRI = nonresponder imputation; Ns = number of patients in each subgroup.

See complete footnote on last page of the output.

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

PatGA (0,1) Response Rates at Week 12 (NRI)
By Demographic, Geographic Region, Baseline Disease Severity, Previous Psoriasis Therapy,
Duration of Disease Subgroup
ITT Population in Etanercept (ETN) approved countries
I1F-MC-RHCD - Double-Blind Treatment Period

Page 28 of 28
11:16 06JAN2020
PDPM

Abbreviations: ETN = Etanercept; IXEQ4W = Ixekizumab Q4W; PBO = Placebo; CI = confidence interval; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; NRI = nonresponder imputation; Ns = number of patients in each subgroup.

- [1] Logistic regression analysis with treatment, subgroup, and treatment-by-subgroup interaction, using Firth's correction to accommodate (potential) sparse response rates.
- [2] Percentage of response is calculated by $n/Ns \cdot 100\%$.
- [3] Confidence intervals are constructed using the asymptotic method, without continuity correction (that is, normal approximation to the binomial distribution).
- [4] Statistics are from the Fisher's exact test.
- [5] In case of one cell with zero events, the Haldane-Anscombe correction is used to calculate OR, RR and corresponding confidence intervals.

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

4.10.4 Subgruppen des Endpunktes (C)DLQI zu Woche 12

CDLQI/DLQI (0,1) Response Rates at Week 12 (NRI)
 By Demographic, Geographic Region, Baseline Disease Severity, Previous Psoriasis Therapy,
 Duration of Disease Subgroup
 ITT Population in Etanercept (ETN) approved countries
 IIF-MC-RHCD - Double-Blind Treatment Period

Page 1 of 28
 13:39 09JAN2020
 PDPM

Parameter: CDLQI/DLQI (0,1) Response
 Subgroup: Gender: Male, Female

	PBO (N=19)	ETN (N=30)	IxEQ4W (N=38)	Total (N=87)

Type 3 Analysis of Effects at Week 12 (Visit 7) [1]				
Treatment (p-value)				0.049
Gender (p-value)				0.589
Treatment*Gender (p-value)				0.921

 Abbreviations: ETN = Etanercept; IxEQ4W = Ixekizumab Q4W; PBO = Placebo; CI = confidence interval; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; NRI = nonresponder imputation; Ns = number of patients in each subgroup.

See complete footnote on last page of the output.

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

CDLQI/DLQI (0,1) Response Rates at Week 12 (NRI)
 By Demographic, Geographic Region, Baseline Disease Severity, Previous Psoriasis Therapy,
 Duration of Disease Subgroup
 ITT Population in Etanercept (ETN) approved countries
 I1F-MC-RHCD - Double-Blind Treatment Period

Page 2 of 28
 13:39 09JAN2020
 PDPM

Parameter: CDLQI/DLQI (0,1) Response
 Subgroup: Gender: Male, Female

	PBO (N=19)	ETN (N=30)	IXEQ4W (N=38)	Total (N=87)
Gender: Male (Ns)	9	12	20	41
Response at Week 12 (Visit 7) (NRI) [2]	1 (11.1)	5 (41.7)	11 (55.0)	17 (41.5)
95% CI [3]	(0.0, 31.6)	(13.8, 69.6)	(33.2, 76.8)	(26.4, 56.5)
Risk Difference (95% CI) vs. PBO [4]		30.56 (-12.16, 65.07)	43.89 (4.24, 70.01)	
Relative Risk (95% CI) vs. PBO [4,5]		3.75 (0.53, 26.77)	4.95 (0.75, 32.76)	
Odds Ratio (95% CI) vs. PBO [4,5]		5.71 (0.43, 303.35)	9.78 (0.92, 472.38)	
p-value vs. PBO [4]		0.178	0.043	
Risk Difference (95% CI) vs. ETN [4]			13.33 (-23.49, 47.24)	
Relative Risk (95% CI) vs. ETN [4,5]			1.32 (0.61, 2.87)	
Odds Ratio (95% CI) vs. ETN [4,5]			1.71 (0.32, 9.37)	
p-value vs. ETN [4]			0.716	

Abbreviations: ETN = Etanercept; IXEQ4W = Ixekizumab Q4W; PBO = Placebo; CI = confidence interval; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; NRI = nonresponder imputation; Ns = number of patients in each subgroup.

See complete footnote on last page of the output.

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

CDLQI/DLQI (0,1) Response Rates at Week 12 (NRI)
 By Demographic, Geographic Region, Baseline Disease Severity, Previous Psoriasis Therapy,
 Duration of Disease Subgroup
 ITT Population in Etanercept (ETN) approved countries
 I1F-MC-RHCD - Double-Blind Treatment Period

Page 3 of 28
 13:39 09JAN2020
 PDPM

Parameter: CDLQI/DLQI (0,1) Response
 Subgroup: Gender: Male, Female

	PBO (N=19)	ETN (N=30)	IXEQ4W (N=38)	Total (N=87)
Gender: Female (Ns)	10	18	18	46
Response at Week 12 (Visit 7) (NRI) [2]	2 (20.0)	9 (50.0)	10 (55.6)	21 (45.7)
95% CI [3]	(0.0, 44.8)	(26.9, 73.1)	(32.6, 78.5)	(31.3, 60.0)
Risk Difference (95% CI) vs. PBO [4]		30.00 (-10.62, 60.38)	35.56 (-7.05, 65.38)	
Relative Risk (95% CI) vs. PBO [4,5]		2.50 (0.67, 9.39)	2.78 (0.75, 10.26)	
Odds Ratio (95% CI) vs. PBO [4,5]		4.00 (0.54, 46.70)	5.00 (0.67, 57.97)	
p-value vs. PBO [4]		0.226	0.114	
Risk Difference (95% CI) vs. ETN [4]			5.56 (-29.03, 39.19)	
Relative Risk (95% CI) vs. ETN [4,5]			1.11 (0.60, 2.07)	
Odds Ratio (95% CI) vs. ETN [4,5]			1.25 (0.28, 5.62)	
p-value vs. ETN [4]			>0.999	

Abbreviations: ETN = Etanercept; IXEQ4W = Ixekizumab Q4W; PBO = Placebo; CI = confidence interval; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; NRI = nonresponder imputation; Ns = number of patients in each subgroup.

See complete footnote on last page of the output.

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

CDLQI/DLQI (0,1) Response Rates at Week 12 (NRI)
 By Demographic, Geographic Region, Baseline Disease Severity, Previous Psoriasis Therapy,
 Duration of Disease Subgroup
 ITT Population in Etanercept (ETN) approved countries
 I1F-MC-RHCD - Double-Blind Treatment Period

Page 4 of 28
 13:39 09JAN2020
 PDPM

Parameter: CDLQI/DLQI (0,1) Response
 Subgroup: Age Group (years): <12, >=12

	PBO (N=19)	ETN (N=30)	IXEQ4W (N=38)	Total (N=87)
--	---------------	---------------	------------------	-----------------

Type 3 Analysis of Effects at Week 12 (Visit 7) [1]
 Treatment (p-value)
 Age Group (years) (p-value)
 Treatment*Age Group (years) (p-value)

0.122
 0.527
 0.778

Abbreviations: ETN = Etanercept; IXEQ4W = Ixekizumab Q4W; PBO = Placebo; CI = confidence interval; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; NRI = nonresponder imputation; Ns = number of patients in each subgroup.

See complete footnote on last page of the output.

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

CDLQI/DLQI (0,1) Response Rates at Week 12 (NRI)
 By Demographic, Geographic Region, Baseline Disease Severity, Previous Psoriasis Therapy,
 Duration of Disease Subgroup
 ITT Population in Etanercept (ETN) approved countries
 I1F-MC-RHCD - Double-Blind Treatment Period

Page 5 of 28
 13:39 09JAN2020
 PDPM

Parameter: CDLQI/DLQI (0,1) Response
 Subgroup: Age Group (years): <12, >=12

	PBO (N=19)	ETN (N=30)	IXEQ4W (N=38)	Total (N=87)
Age Group (years): <12 (Ns)	5	6	10	21
Response at Week 12 (Visit 7) (NRI) [2]	0	3 (50.0)	5 (50.0)	8 (38.1)
95% CI [3]	(0.0, 0.0)	(10.0, 90.0)	(19.0, 81.0)	(17.3, 58.9)
Risk Difference (95% CI) vs. PBO [4]		50.00 (-9.02, 88.30)	50.00 (-6.00, 81.29)	
Relative Risk (95% CI) vs. PBO [4,5]		5.92 (0.38, 91.45)	5.76 (0.39, 86.17)	
Odds Ratio (95% CI) vs. PBO [4,5]		11.00 (0.43, 284.30)	11.00 (0.48, 250.87)	
p-value vs. PBO [4]		0.182	0.101	
Risk Difference (95% CI) vs. ETN [4]			0.00 (-49.16, 49.16)	
Relative Risk (95% CI) vs. ETN [4,5]			1.00 (0.36, 2.75)	
Odds Ratio (95% CI) vs. ETN [4,5]			1.00 (0.09, 11.69)	
p-value vs. ETN [4]			>0.999	

Abbreviations: ETN = Etanercept; IXEQ4W = Ixekizumab Q4W; PBO = Placebo; CI = confidence interval; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; NRI = nonresponder imputation; Ns = number of patients in each subgroup.

See complete footnote on last page of the output.

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

CDLQI/DLQI (0,1) Response Rates at Week 12 (NRI)
 By Demographic, Geographic Region, Baseline Disease Severity, Previous Psoriasis Therapy,
 Duration of Disease Subgroup
 ITT Population in Etanercept (ETN) approved countries
 I1F-MC-RHCD - Double-Blind Treatment Period

Page 6 of 28
 13:39 09JAN2020
 PDPM

Parameter: CDLQI/DLQI (0,1) Response
 Subgroup: Age Group (years): <12, >=12

	PBO (N=19)	ETN (N=30)	IXEQ4W (N=38)	Total (N=87)
Age Group (years): >=12 (Ns)	14	24	28	66
Response at Week 12 (Visit 7) (NRI) [2]	3 (21.4)	11 (45.8)	16 (57.1)	30 (45.5)
95% CI [3]	(0.0, 42.9)	(25.9, 65.8)	(38.8, 75.5)	(33.4, 57.5)
Risk Difference (95% CI) vs. PBO [4]		24.40 (-9.39, 51.56)	35.71 (1.02, 60.91)	
Relative Risk (95% CI) vs. PBO [4,5]		2.14 (0.72, 6.38)	2.67 (0.93, 7.64)	
Odds Ratio (95% CI) vs. PBO [4,5]		3.10 (0.58, 21.13)	4.89 (0.95, 32.10)	
p-value vs. PBO [4]		0.175	0.048	
Risk Difference (95% CI) vs. ETN [4]			11.31 (-16.44, 37.77)	
Relative Risk (95% CI) vs. ETN [4,5]			1.25 (0.73, 2.14)	
Odds Ratio (95% CI) vs. ETN [4,5]			1.58 (0.46, 5.43)	
p-value vs. ETN [4]			0.578	

Abbreviations: ETN = Etanercept; IXEQ4W = Ixekizumab Q4W; PBO = Placebo; CI = confidence interval; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; NRI = nonresponder imputation; Ns = number of patients in each subgroup.

See complete footnote on last page of the output.

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

CDLQI/DLQI (0,1) Response Rates at Week 12 (NRI)
 By Demographic, Geographic Region, Baseline Disease Severity, Previous Psoriasis Therapy,
 Duration of Disease Subgroup
 ITT Population in Etanercept (ETN) approved countries
 I1F-MC-RHCD - Double-Blind Treatment Period

Page 7 of 28
 13:39 09JAN2020
 PDPM

Parameter: CDLQI/DLQI (0,1) Response
 Subgroup: Weight Category: <=50 kg, >50 kg

	PBO (N=19)	ETN (N=30)	IXEQ4W (N=38)	Total (N=87)
Type 3 Analysis of Effects at Week 12 (Visit 7) [1]				
Treatment (p-value)				0.130
Weight Category (p-value)				0.447
Treatment*Weight Category (p-value)				0.704

Abbreviations: ETN = Etanercept; IXEQ4W = Ixekizumab Q4W; PBO = Placebo; CI = confidence interval; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; NRI = nonresponder imputation; Ns = number of patients in each subgroup.

See complete footnote on last page of the output.

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

CDLQI/DLQI (0,1) Response Rates at Week 12 (NRI)
 By Demographic, Geographic Region, Baseline Disease Severity, Previous Psoriasis Therapy,
 Duration of Disease Subgroup
 ITT Population in Etanercept (ETN) approved countries
 I1F-MC-RHCD - Double-Blind Treatment Period

Page 8 of 28
 13:39 09JAN2020
 PDPM

Parameter: CDLQI/DLQI (0,1) Response
 Subgroup: Weight Category: <=50 kg, >50 kg

	PBO (N=19)	ETN (N=30)	IXEQ4W (N=38)	Total (N=87)
Weight Category: <=50 kg (Ns)	5	8	11	24
Response at Week 12 (Visit 7) (NRI) [2]	0	4 (50.0)	5 (45.5)	9 (37.5)
95% CI [3]	(0.0, 0.0)	(15.4, 84.6)	(16.0, 74.9)	(18.1, 56.9)
Risk Difference (95% CI) vs. PBO [4]		50.00 (-7.83, 85.30)	45.45 (-7.12, 76.89)	
Relative Risk (95% CI) vs. PBO [4,5]		5.82 (0.38, 88.20)	5.26 (0.35, 79.14)	
Odds Ratio (95% CI) vs. PBO [4,5]		11.00 (0.46, 263.53)	9.31 (0.42, 208.64)	
p-value vs. PBO [4]		0.105	0.119	
Risk Difference (95% CI) vs. ETN [4]			-4.55 (-48.62, 40.75)	
Relative Risk (95% CI) vs. ETN [4,5]			0.91 (0.35, 2.35)	
Odds Ratio (95% CI) vs. ETN [4,5]			0.83 (0.09, 7.33)	
p-value vs. ETN [4]			>0.999	

Abbreviations: ETN = Etanercept; IXEQ4W = Ixekizumab Q4W; PBO = Placebo; CI = confidence interval; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; NRI = nonresponder imputation; Ns = number of patients in each subgroup.

See complete footnote on last page of the output.

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

CDLQI/DLQI (0,1) Response Rates at Week 12 (NRI)
 By Demographic, Geographic Region, Baseline Disease Severity, Previous Psoriasis Therapy,
 Duration of Disease Subgroup
 ITT Population in Etanercept (ETN) approved countries
 I1F-MC-RHCD - Double-Blind Treatment Period

Page 9 of 28
 13:39 09JAN2020
 PDPM

Parameter: CDLQI/DLQI (0,1) Response
 Subgroup: Weight Category: <=50 kg, >50 kg

	PBO (N=19)	ETN (N=30)	IXEQ4W (N=38)	Total (N=87)
Weight Category: >50 kg (Ns)	14	22	27	63
Response at Week 12 (Visit 7) (NRI) [2]	3 (21.4)	10 (45.5)	16 (59.3)	29 (46.0)
95% CI [3]	(0.0, 42.9)	(24.6, 66.3)	(40.7, 77.8)	(33.7, 58.3)
Risk Difference (95% CI) vs. PBO [4]		24.03 (-9.60, 52.18)	37.83 (2.89, 63.19)	
Relative Risk (95% CI) vs. PBO [4,5]		2.12 (0.70, 6.39)	2.77 (0.97, 7.91)	
Odds Ratio (95% CI) vs. PBO [4,5]		3.06 (0.56, 21.19)	5.33 (1.03, 35.24)	
p-value vs. PBO [4]		0.175	0.046	
Risk Difference (95% CI) vs. ETN [4]			13.80 (-14.87, 40.83)	
Relative Risk (95% CI) vs. ETN [4,5]			1.30 (0.75, 2.27)	
Odds Ratio (95% CI) vs. ETN [4,5]			1.75 (0.49, 6.33)	
p-value vs. ETN [4]			0.396	

Abbreviations: ETN = Etanercept; IXEQ4W = Ixekizumab Q4W; PBO = Placebo; CI = confidence interval; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; NRI = nonresponder imputation; Ns = number of patients in each subgroup.

See complete footnote on last page of the output.

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

CDLQI/DLQI (0,1) Response Rates at Week 12 (NRI)
 By Demographic, Geographic Region, Baseline Disease Severity, Previous Psoriasis Therapy,
 Duration of Disease Subgroup
 ITT Population in Etanercept (ETN) approved countries
 I1F-MC-RHCD - Double-Blind Treatment Period

Page 10 of 28
 13:39 09JAN2020
 PDPM

Parameter: CDLQI/DLQI (0,1) Response
 Subgroup: Ethnicity: Not Hispanic or Latino, Hispanic or Latino

	PBO (N=19)	ETN (N=30)	IXEQ4W (N=38)	Total (N=87)
Type 3 Analysis of Effects at Week 12 (Visit 7) [1]				
Treatment (p-value)				0.348
Ethnicity (p-value)				0.297
Treatment*Ethnicity (p-value)				0.153

Abbreviations: ETN = Etanercept; IXEQ4W = Ixekizumab Q4W; PBO = Placebo; CI = confidence interval; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; NRI = nonresponder imputation; Ns = number of patients in each subgroup.

See complete footnote on last page of the output.

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

CDLQI/DLQI (0,1) Response Rates at Week 12 (NRI)
 By Demographic, Geographic Region, Baseline Disease Severity, Previous Psoriasis Therapy,
 Duration of Disease Subgroup
 ITT Population in Etanercept (ETN) approved countries
 I1F-MC-RHCD - Double-Blind Treatment Period

Page 11 of 28
 13:39 09JAN2020
 PDPM

Parameter: CDLQI/DLQI (0,1) Response
 Subgroup: Ethnicity: Not Hispanic or Latino, Hispanic or Latino

	PBO (N=19)	ETN (N=30)	IXEQ4W (N=38)	Total (N=87)
Ethnicity: Not Hispanic or Latino (Ns)	15	23	30	68
Response at Week 12 (Visit 7) (NRI) [2]	1 (6.7)	10 (43.5)	17 (56.7)	28 (41.2)
95% CI [3]	(0.0, 19.3)	(23.2, 63.7)	(38.9, 74.4)	(29.5, 52.9)
Risk Difference (95% CI) vs. PBO [4]		36.81 (5.82, 60.38)	50.00 (16.34, 69.85)	
Relative Risk (95% CI) vs. PBO [4,5]		6.52 (0.93, 45.84)	8.50 (1.25, 57.93)	
Odds Ratio (95% CI) vs. PBO [4,5]		10.77 (1.16, 499.98)	18.31 (2.12, 818.46)	
p-value vs. PBO [4]		0.026	0.001	
Risk Difference (95% CI) vs. ETN [4]			13.19 (-14.75, 39.70)	
Relative Risk (95% CI) vs. ETN [4,5]			1.30 (0.74, 2.28)	
Odds Ratio (95% CI) vs. ETN [4,5]			1.70 (0.50, 5.86)	
p-value vs. ETN [4]			0.412	

Abbreviations: ETN = Etanercept; IXEQ4W = Ixekizumab Q4W; PBO = Placebo; CI = confidence interval; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; NRI = nonresponder imputation; Ns = number of patients in each subgroup.

See complete footnote on last page of the output.

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

CDLQI/DLQI (0,1) Response Rates at Week 12 (NRI)
 By Demographic, Geographic Region, Baseline Disease Severity, Previous Psoriasis Therapy,
 Duration of Disease Subgroup
 ITT Population in Etanercept (ETN) approved countries
 I1F-MC-RHCD - Double-Blind Treatment Period

Page 12 of 28
 13:39 09JAN2020
 PDPM

Parameter: CDLQI/DLQI (0,1) Response
 Subgroup: Ethnicity: Not Hispanic or Latino, Hispanic or Latino

	PBO (N=19)	ETN (N=30)	IXEQ4W (N=38)	Total (N=87)
Ethnicity: Hispanic or Latino (Ns)	4	7	6	17
Response at Week 12 (Visit 7) (NRI) [2]	2 (50.0)	4 (57.1)	2 (33.3)	8 (47.1)
95% CI [3]	(1.0, 99.0)	(20.5, 93.8)	(0.0, 71.1)	(23.3, 70.8)
Risk Difference (95% CI) vs. PBO [4]		7.14 (-52.41, 63.83)	-16.67 (-72.30, 47.29)	
Relative Risk (95% CI) vs. PBO [4,5]		1.14 (0.35, 3.69)	0.67 (0.15, 2.98)	
Odds Ratio (95% CI) vs. PBO [4,5]		1.33 (0.06, 29.11)	0.50 (0.02, 13.02)	
p-value vs. PBO [4]		>0.999	>0.999	
Risk Difference (95% CI) vs. ETN [4]			-23.81 (-71.34, 33.95)	
Relative Risk (95% CI) vs. ETN [4,5]			0.58 (0.16, 2.14)	
Odds Ratio (95% CI) vs. ETN [4,5]			0.38 (0.02, 5.51)	
p-value vs. ETN [4]			0.592	

Abbreviations: ETN = Etanercept; IXEQ4W = Ixekizumab Q4W; PBO = Placebo; CI = confidence interval; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; NRI = nonresponder imputation; Ns = number of patients in each subgroup.

See complete footnote on last page of the output.

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

CDLQI/DLQI (0,1) Response Rates at Week 12 (NRI)
 By Demographic, Geographic Region, Baseline Disease Severity, Previous Psoriasis Therapy,
 Duration of Disease Subgroup
 ITT Population in Etanercept (ETN) approved countries
 I1F-MC-RHCD - Double-Blind Treatment Period

Page 13 of 28
 13:39 09JAN2020
 PDPM

Parameter: CDLQI/DLQI (0,1) Response
 Subgroup: Geographic Region: Europe Union, Rest of the World

	PBO (N=19)	ETN (N=30)	IXEQ4W (N=38)	Total (N=87)
Type 3 Analysis of Effects at Week 12 (Visit 7) [1]				
Treatment (p-value)				0.139
Geographic Region (p-value)				0.518
Treatment*Geographic Region (p-value)				0.104

Abbreviations: ETN = Etanercept; IXEQ4W = Ixekizumab Q4W; PBO = Placebo; CI = confidence interval; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; NRI = nonresponder imputation; Ns = number of patients in each subgroup.

See complete footnote on last page of the output.

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

CDLQI/DLQI (0,1) Response Rates at Week 12 (NRI)
 By Demographic, Geographic Region, Baseline Disease Severity, Previous Psoriasis Therapy,
 Duration of Disease Subgroup
 ITT Population in Etanercept (ETN) approved countries
 I1F-MC-RHCD - Double-Blind Treatment Period

Page 14 of 28
 13:39 09JAN2020
 PDPM

Parameter: CDLQI/DLQI (0,1) Response
 Subgroup: Geographic Region: Europe Union, Rest of the World

	PBO (N=19)	ETN (N=30)	IXEQ4W (N=38)	Total (N=87)
Geographic Region: Europe Union (Ns)	13	21	26	60
Response at Week 12 (Visit 7) (NRI) [2]	2 (15.4)	9 (42.9)	18 (69.2)	29 (48.3)
95% CI [3]	(0.0, 35.0)	(21.7, 64.0)	(51.5, 87.0)	(35.7, 61.0)
Risk Difference (95% CI) vs. PBO [4]		27.47 (-8.42, 54.95)	53.85 (13.75, 76.08)	
Relative Risk (95% CI) vs. PBO [4,5]		2.79 (0.71, 10.93)	4.50 (1.23, 16.52)	
Odds Ratio (95% CI) vs. PBO [4,5]		4.13 (0.62, 45.68)	12.38 (1.89, 130.38)	
p-value vs. PBO [4]		0.140	0.002	
Risk Difference (95% CI) vs. ETN [4]			26.37 (-2.95, 52.62)	
Relative Risk (95% CI) vs. ETN [4,5]			1.62 (0.93, 2.82)	
Odds Ratio (95% CI) vs. ETN [4,5]			3.00 (0.78, 11.82)	
p-value vs. ETN [4]			0.084	

Abbreviations: ETN = Etanercept; IXEQ4W = Ixekizumab Q4W; PBO = Placebo; CI = confidence interval; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; NRI = nonresponder imputation; Ns = number of patients in each subgroup.

See complete footnote on last page of the output.

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

CDLQI/DLQI (0,1) Response Rates at Week 12 (NRI)
 By Demographic, Geographic Region, Baseline Disease Severity, Previous Psoriasis Therapy,
 Duration of Disease Subgroup
 ITT Population in Etanercept (ETN) approved countries
 I1F-MC-RHCD - Double-Blind Treatment Period

Page 15 of 28
 13:39 09JAN2020
 PDPM

Parameter: CDLQI/DLQI (0,1) Response
 Subgroup: Geographic Region: Europe Union, Rest of the World

	PBO (N=19)	ETN (N=30)	IXEQ4W (N=38)	Total (N=87)
Geographic Region: Rest of the World (Ns)	6	9	12	27
Response at Week 12 (Visit 7) (NRI) [2]	1 (16.7)	5 (55.6)	3 (25.0)	9 (33.3)
95% CI [3]	(0.0, 46.5)	(23.1, 88.0)	(0.5, 49.5)	(15.6, 51.1)
Risk Difference (95% CI) vs. PBO [4]		38.89 (-15.80, 77.72)	8.33 (-39.84, 46.11)	
Relative Risk (95% CI) vs. PBO [4,5]		3.33 (0.51, 21.89)	1.50 (0.20, 11.54)	
Odds Ratio (95% CI) vs. PBO [4,5]		6.25 (0.37, 353.49)	1.67 (0.10, 104.75)	
p-value vs. PBO [4]		0.287	>0.999	
Risk Difference (95% CI) vs. ETN [4]			-30.56 (-67.43, 14.41)	
Relative Risk (95% CI) vs. ETN [4,5]			0.45 (0.14, 1.41)	
Odds Ratio (95% CI) vs. ETN [4,5]			0.27 (0.03, 2.33)	
p-value vs. ETN [4]			0.203	

Abbreviations: ETN = Etanercept; IXEQ4W = Ixekizumab Q4W; PBO = Placebo; CI = confidence interval; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; NRI = nonresponder imputation; Ns = number of patients in each subgroup.

See complete footnote on last page of the output.

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

CDLQI/DLQI (0,1) Response Rates at Week 12 (NRI)
 By Demographic, Geographic Region, Baseline Disease Severity, Previous Psoriasis Therapy,
 Duration of Disease Subgroup
 ITT Population in Etanercept (ETN) approved countries
 I1F-MC-RHCD - Double-Blind Treatment Period

Page 16 of 28
 13:39 09JAN2020
 PDPM

Parameter: CDLQI/DLQI (0,1) Response
 Subgroup: Baseline PASI category: <20, >=20

	PBO (N=19)	ETN (N=30)	IXEQ4W (N=38)	Total (N=87)
Type 3 Analysis of Effects at Week 12 (Visit 7) [1]				
Treatment (p-value)				0.462
Baseline PASI category (p-value)				0.063
Treatment*Baseline PASI category (p-value)				0.604

Abbreviations: ETN = Etanercept; IXEQ4W = Ixekizumab Q4W; PBO = Placebo; CI = confidence interval; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; NRI = nonresponder imputation; Ns = number of patients in each subgroup.

See complete footnote on last page of the output.

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

CDLQI/DLQI (0,1) Response Rates at Week 12 (NRI)
 By Demographic, Geographic Region, Baseline Disease Severity, Previous Psoriasis Therapy,
 Duration of Disease Subgroup
 ITT Population in Etanercept (ETN) approved countries
 I1F-MC-RHCD - Double-Blind Treatment Period

Page 17 of 28
 13:39 09JAN2020
 PDPM

Parameter: CDLQI/DLQI (0,1) Response
 Subgroup: Baseline PASI category: <20, >=20

	PBO (N=19)	ETN (N=30)	IXEQ4W (N=38)	Total (N=87)
Baseline PASI category: <20 (Ns)	3	9	5	17
Response at Week 12 (Visit 7) (NRI) [2]	0	2 (22.2)	0	2 (11.8)
95% CI [3]	(0.0, 0.0)	(0.0, 49.4)	(0.0, 0.0)	(0.0, 27.1)
Risk Difference (95% CI) vs. PBO [4]		22.22 (-46.85, 60.01)	NA	
Relative Risk (95% CI) vs. PBO [4,5]		1.84 (0.11, 29.64)	NA	
Odds Ratio (95% CI) vs. PBO [4,5]		2.33 (0.09, 62.68)	NA	
p-value vs. PBO [4]		>0.999	NA	
Risk Difference (95% CI) vs. ETN [4]			-22.22 (-60.01, 29.69)	
Relative Risk (95% CI) vs. ETN [4,5]			0.35 (0.02, 5.97)	
Odds Ratio (95% CI) vs. ETN [4,5]			0.27 (0.01, 6.89)	
p-value vs. ETN [4]			0.505	

Abbreviations: ETN = Etanercept; IXEQ4W = Ixekizumab Q4W; PBO = Placebo; CI = confidence interval; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; NRI = nonresponder imputation; Ns = number of patients in each subgroup.

See complete footnote on last page of the output.

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

CDLQI/DLQI (0,1) Response Rates at Week 12 (NRI)
 By Demographic, Geographic Region, Baseline Disease Severity, Previous Psoriasis Therapy,
 Duration of Disease Subgroup
 ITT Population in Etanercept (ETN) approved countries
 I1F-MC-RHCD - Double-Blind Treatment Period

Page 18 of 28
 13:39 09JAN2020
 PDPM

Parameter: CDLQI/DLQI (0,1) Response
 Subgroup: Baseline PASI category: <20, >=20

	PBO (N=19)	ETN (N=30)	IXEQ4W (N=38)	Total (N=87)
Baseline PASI category: >=20 (Ns)	16	21	33	70
Response at Week 12 (Visit 7) (NRI) [2]	3 (18.8)	12 (57.1)	21 (63.6)	36 (51.4)
95% CI [3]	(0.0, 37.9)	(36.0, 78.3)	(47.2, 80.0)	(39.7, 63.1)
Risk Difference (95% CI) vs. PBO [4]		38.39 (3.97, 64.59)	44.89 (10.95, 67.01)	
Relative Risk (95% CI) vs. PBO [4,5]		3.05 (1.03, 9.02)	3.39 (1.19, 9.72)	
Odds Ratio (95% CI) vs. PBO [4,5]		5.78 (1.06, 39.23)	7.58 (1.56, 47.71)	
p-value vs. PBO [4]		0.041	0.005	
Risk Difference (95% CI) vs. ETN [4]			6.49 (-20.37, 33.49)	
Relative Risk (95% CI) vs. ETN [4,5]			1.11 (0.71, 1.75)	
Odds Ratio (95% CI) vs. ETN [4,5]			1.31 (0.37, 4.61)	
p-value vs. ETN [4]			0.776	

Abbreviations: ETN = Etanercept; IXEQ4W = Ixekizumab Q4W; PBO = Placebo; CI = confidence interval; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; NRI = nonresponder imputation; Ns = number of patients in each subgroup.

See complete footnote on last page of the output.

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

CDLQI/DLQI (0,1) Response Rates at Week 12 (NRI)
 By Demographic, Geographic Region, Baseline Disease Severity, Previous Psoriasis Therapy,
 Duration of Disease Subgroup
 ITT Population in Etanercept (ETN) approved countries
 I1F-MC-RHCD - Double-Blind Treatment Period

Page 19 of 28
 13:39 09JAN2020
 PDPM

Parameter: CDLQI/DLQI (0,1) Response
 Subgroup: Baseline BSA category: <20%, >=20%

	PBO (N=19)	ETN (N=30)	IXEQ4W (N=38)	Total (N=87)
--	---------------	---------------	------------------	-----------------

Type 3 Analysis of Effects at Week 12 (Visit 7) [1]

Treatment (p-value)				0.283
Baseline BSA category (p-value)				0.787
Treatment*Baseline BSA category (p-value)				0.595

Abbreviations: ETN = Etanercept; IXEQ4W = Ixekizumab Q4W; PBO = Placebo; CI = confidence interval; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; NRI = nonresponder imputation; Ns = number of patients in each subgroup.

See complete footnote on last page of the output.

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

CDLQI/DLQI (0,1) Response Rates at Week 12 (NRI)
 By Demographic, Geographic Region, Baseline Disease Severity, Previous Psoriasis Therapy,
 Duration of Disease Subgroup
 ITT Population in Etanercept (ETN) approved countries
 I1F-MC-RHCD - Double-Blind Treatment Period

Page 20 of 28
 13:39 09JAN2020
 PDPM

Parameter: CDLQI/DLQI (0,1) Response
 Subgroup: Baseline BSA category: <20%, >=20%

	PBO (N=19)	ETN (N=30)	IXEQ4W (N=38)	Total (N=87)
Baseline BSA category: <20% (Ns)	3	3	8	14
Response at Week 12 (Visit 7) (NRI) [2]	1 (33.3)	1 (33.3)	4 (50.0)	6 (42.9)
95% CI [3]	(0.0, 86.7)	(0.0, 86.7)	(15.4, 84.6)	(16.9, 68.8)
Risk Difference (95% CI) vs. PBO [4]		0.00 (-76.38, 76.38)	16.67 (-51.57, 70.73)	
Relative Risk (95% CI) vs. PBO [4,5]		1.00 (0.10, 9.61)	1.50 (0.26, 8.58)	
Odds Ratio (95% CI) vs. PBO [4,5]		1.00 (0.01, 117.33)	2.00 (0.07, 147.05)	
p-value vs. PBO [4]		>0.999	>0.999	
Risk Difference (95% CI) vs. ETN [4]			16.67 (-51.57, 70.73)	
Relative Risk (95% CI) vs. ETN [4,5]			1.50 (0.26, 8.58)	
Odds Ratio (95% CI) vs. ETN [4,5]			2.00 (0.07, 147.05)	
p-value vs. ETN [4]			>0.999	

Abbreviations: ETN = Etanercept; IXEQ4W = Ixekizumab Q4W; PBO = Placebo; CI = confidence interval; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; NRI = nonresponder imputation; Ns = number of patients in each subgroup.

See complete footnote on last page of the output.

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

CDLQI/DLQI (0,1) Response Rates at Week 12 (NRI)
 By Demographic, Geographic Region, Baseline Disease Severity, Previous Psoriasis Therapy,
 Duration of Disease Subgroup
 ITT Population in Etanercept (ETN) approved countries
 I1F-MC-RHCD - Double-Blind Treatment Period

Page 21 of 28
 13:39 09JAN2020
 PDPM

Parameter: CDLQI/DLQI (0,1) Response
 Subgroup: Baseline BSA category: <20%, >=20%

	PBO (N=19)	ETN (N=30)	IXEQ4W (N=38)	Total (N=87)
Baseline BSA category: >=20% (Ns)	16	27	30	73
Response at Week 12 (Visit 7) (NRI) [2]	2 (12.5)	13 (48.1)	17 (56.7)	32 (43.8)
95% CI [3]	(0.0, 28.7)	(29.3, 67.0)	(38.9, 74.4)	(32.5, 55.2)
Risk Difference (95% CI) vs. PBO [4]		35.65 (3.23, 58.79)	44.17 (10.79, 65.95)	
Relative Risk (95% CI) vs. PBO [4,5]		3.85 (0.99, 14.92)	4.53 (1.19, 17.20)	
Odds Ratio (95% CI) vs. PBO [4,5]		6.50 (1.09, 67.08)	9.15 (1.57, 92.56)	
p-value vs. PBO [4]		0.023	0.005	
Risk Difference (95% CI) vs. ETN [4]			8.52 (-18.02, 34.11)	
Relative Risk (95% CI) vs. ETN [4,5]			1.18 (0.71, 1.94)	
Odds Ratio (95% CI) vs. ETN [4,5]			1.41 (0.44, 4.55)	
p-value vs. ETN [4]			0.600	

Abbreviations: ETN = Etanercept; IXEQ4W = Ixekizumab Q4W; PBO = Placebo; CI = confidence interval; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; NRI = nonresponder imputation; Ns = number of patients in each subgroup.

See complete footnote on last page of the output.

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

CDLQI/DLQI (0,1) Response Rates at Week 12 (NRI)
 By Demographic, Geographic Region, Baseline Disease Severity, Previous Psoriasis Therapy,
 Duration of Disease Subgroup
 ITT Population in Etanercept (ETN) approved countries
 I1F-MC-RHCD - Double-Blind Treatment Period

Page 22 of 28
 13:39 09JAN2020
 PDPM

Parameter: CDLQI/DLQI (0,1) Response
 Subgroup: Previous Nonbiologic Systemic Therapy: Never used, Ever used

	PBO (N=19)	ETN (N=30)	IXEQ4W (N=38)	Total (N=87)
Type 3 Analysis of Effects at Week 12 (Visit 7) [1]				
Treatment (p-value)				0.113
Previous Nonbiologic Systemic Therapy (p-value)				0.880
Treatment*Previous Nonbiologic Systemic Therapy (p-value)				0.278

Abbreviations: ETN = Etanercept; IXEQ4W = Ixekizumab Q4W; PBO = Placebo; CI = confidence interval; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; NRI = nonresponder imputation; Ns = number of patients in each subgroup.

See complete footnote on last page of the output.

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

CDLQI/DLQI (0,1) Response Rates at Week 12 (NRI)
 By Demographic, Geographic Region, Baseline Disease Severity, Previous Psoriasis Therapy,
 Duration of Disease Subgroup
 ITT Population in Etanercept (ETN) approved countries
 I1F-MC-RHCD - Double-Blind Treatment Period

Page 23 of 28
 13:39 09JAN2020
 PDPM

Parameter: CDLQI/DLQI (0,1) Response
 Subgroup: Previous Nonbiologic Systemic Therapy: Never used, Ever used

	PBO (N=19)	ETN (N=30)	IXEQ4W (N=38)	Total (N=87)
Previous Nonbiologic Systemic Therapy: Never used (Ns)	15	15	27	57
Response at Week 12 (Visit 7) (NRI) [2]	2 (13.3)	9 (60.0)	14 (51.9)	25 (43.9)
95% CI [3]	(0.0, 30.5)	(35.2, 84.8)	(33.0, 70.7)	(31.0, 56.7)
Risk Difference (95% CI) vs. PBO [4]		46.67 (11.35, 74.11)	38.52 (4.56, 61.69)	
Relative Risk (95% CI) vs. PBO [4,5]		4.50 (1.16, 17.44)	3.89 (1.02, 14.86)	
Odds Ratio (95% CI) vs. PBO [4,5]		9.75 (1.30, 110.26)	7.00 (1.16, 72.41)	
p-value vs. PBO [4]		0.021	0.020	
Risk Difference (95% CI) vs. ETN [4]			-8.15 (-38.35, 24.44)	
Relative Risk (95% CI) vs. ETN [4,5]			0.86 (0.50, 1.50)	
Odds Ratio (95% CI) vs. ETN [4,5]			0.72 (0.16, 3.06)	
p-value vs. ETN [4]			0.750	

Abbreviations: ETN = Etanercept; IXEQ4W = Ixekizumab Q4W; PBO = Placebo; CI = confidence interval; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; NRI = nonresponder imputation; Ns = number of patients in each subgroup.

See complete footnote on last page of the output.

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

CDLQI/DLQI (0,1) Response Rates at Week 12 (NRI)

By Demographic, Geographic Region, Baseline Disease Severity, Previous Psoriasis Therapy,

Duration of Disease Subgroup

ITT Population in Etanercept (ETN) approved countries

I1F-MC-RHCD - Double-Blind Treatment Period

Page 24 of 28

13:39 09JAN2020

PDPM

Parameter: CDLQI/DLQI (0,1) Response

Subgroup: Previous Nonbiologic Systemic Therapy: Never used, Ever used

	PBO (N=19)	ETN (N=30)	IXEQ4W (N=38)	Total (N=87)
Previous Nonbiologic Systemic Therapy: Ever used (Ns)	4	15	11	30
Response at Week 12 (Visit 7) (NRI) [2]	1 (25.0)	5 (33.3)	7 (63.6)	13 (43.3)
95% CI [3]	(0.0, 67.4)	(9.5, 57.2)	(35.2, 92.1)	(25.6, 61.1)
Risk Difference (95% CI) vs. PBO [4]		8.33 (-49.57, 49.28)	38.64 (-24.04, 80.52)	
Relative Risk (95% CI) vs. PBO [4,5]		1.33 (0.21, 8.41)	2.55 (0.44, 14.72)	
Odds Ratio (95% CI) vs. PBO [4,5]		1.50 (0.09, 94.28)	5.25 (0.27, 314.09)	
p-value vs. PBO [4]		>0.999	0.282	
Risk Difference (95% CI) vs. ETN [4]			30.30 (-10.00, 63.84)	
Relative Risk (95% CI) vs. ETN [4,5]			1.91 (0.82, 4.44)	
Odds Ratio (95% CI) vs. ETN [4,5]			3.50 (0.53, 24.41)	
p-value vs. ETN [4]			0.233	

Abbreviations: ETN = Etanercept; IXEQ4W = Ixekizumab Q4W; PBO = Placebo; CI = confidence interval; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; NRI = nonresponder imputation; Ns = number of patients in each subgroup.

See complete footnote on last page of the output.

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

CDLQI/DLQI (0,1) Response Rates at Week 12 (NRI)
 By Demographic, Geographic Region, Baseline Disease Severity, Previous Psoriasis Therapy,
 Duration of Disease Subgroup
 ITT Population in Etanercept (ETN) approved countries
 I1F-MC-RHCD - Double-Blind Treatment Period

Page 25 of 28
 13:39 09JAN2020
 PDPM

Parameter: CDLQI/DLQI (0,1) Response
 Subgroup: Duration of Disease: >0.5 year and <=2 years, >2 years

	PBO (N=19)	ETN (N=30)	IXEQ4W (N=38)	Total (N=87)
Type 3 Analysis of Effects at Week 12 (Visit 7) [1]				
Treatment (p-value)				0.035
Duration of Disease (p-value)				0.386
Treatment*Duration of Disease (p-value)				0.785

Abbreviations: ETN = Etanercept; IXEQ4W = Ixekizumab Q4W; PBO = Placebo; CI = confidence interval; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; NRI = nonresponder imputation; Ns = number of patients in each subgroup.

See complete footnote on last page of the output.

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

CDLQI/DLQI (0,1) Response Rates at Week 12 (NRI)
 By Demographic, Geographic Region, Baseline Disease Severity, Previous Psoriasis Therapy,
 Duration of Disease Subgroup
 ITT Population in Etanercept (ETN) approved countries
 I1F-MC-RHCD - Double-Blind Treatment Period

Page 26 of 28
 13:39 09JAN2020
 PDPM

Parameter: CDLQI/DLQI (0,1) Response
 Subgroup: Duration of Disease: >0.5 year and <=2 years, >2 years

	PBO (N=19)	ETN (N=30)	IXEQ4W (N=38)	Total (N=87)
Duration of Disease: >0.5 year and <=2 years (Ns)	7	5	11	23
Response at Week 12 (Visit 7) (NRI) [2]	1 (14.3)	3 (60.0)	8 (72.7)	12 (52.2)
95% CI [3]	(0.0, 40.2)	(17.1, 100.0)	(46.4, 99.0)	(31.8, 72.6)
Risk Difference (95% CI) vs. PBO [4]		45.71 (-16.61, 86.56)	58.44 (7.86, 87.04)	
Relative Risk (95% CI) vs. PBO [4,5]		4.20 (0.60, 29.54)	5.09 (0.80, 32.39)	
Odds Ratio (95% CI) vs. PBO [4,5]		9.00 (0.35, 548.99)	16.00 (1.00, 824.97)	
p-value vs. PBO [4]		0.222	0.050	
Risk Difference (95% CI) vs. ETN [4]			12.73 (-35.65, 63.40)	
Relative Risk (95% CI) vs. ETN [4,5]			1.21 (0.54, 2.70)	
Odds Ratio (95% CI) vs. ETN [4,5]			1.78 (0.10, 25.60)	
p-value vs. ETN [4]			>0.999	

Abbreviations: ETN = Etanercept; IXEQ4W = Ixekizumab Q4W; PBO = Placebo; CI = confidence interval; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; NRI = nonresponder imputation; Ns = number of patients in each subgroup.

See complete footnote on last page of the output.

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

CDLQI/DLQI (0,1) Response Rates at Week 12 (NRI)
 By Demographic, Geographic Region, Baseline Disease Severity, Previous Psoriasis Therapy,
 Duration of Disease Subgroup
 ITT Population in Etanercept (ETN) approved countries
 I1F-MC-RHCD - Double-Blind Treatment Period

Page 27 of 28
 13:39 09JAN2020
 PDPM

Parameter: CDLQI/DLQI (0,1) Response
 Subgroup: Duration of Disease: >0.5 year and <=2 years, >2 years

	PBO (N=19)	ETN (N=30)	IXEQ4W (N=38)	Total (N=87)
Duration of Disease: >2 years (Ns)	12	23	25	60
Response at Week 12 (Visit 7) (NRI) [2]	2 (16.7)	10 (43.5)	12 (48.0)	24 (40.0)
95% CI [3]	(0.0, 37.8)	(23.2, 63.7)	(28.4, 67.6)	(27.6, 52.4)
Risk Difference (95% CI) vs. PBO [4]		26.81 (-11.19, 53.70)	31.33 (-3.93, 57.49)	
Relative Risk (95% CI) vs. PBO [4,5]		2.61 (0.68, 10.05)	2.88 (0.76, 10.88)	
Odds Ratio (95% CI) vs. PBO [4,5]		3.85 (0.58, 42.38)	4.62 (0.72, 49.83)	
p-value vs. PBO [4]		0.149	0.084	
Risk Difference (95% CI) vs. ETN [4]			4.52 (-24.09, 33.09)	
Relative Risk (95% CI) vs. ETN [4,5]			1.10 (0.59, 2.05)	
Odds Ratio (95% CI) vs. ETN [4,5]			1.20 (0.33, 4.35)	
p-value vs. ETN [4]			0.780	

Abbreviations: ETN = Etanercept; IXEQ4W = Ixekizumab Q4W; PBO = Placebo; CI = confidence interval; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; NRI = nonresponder imputation; Ns = number of patients in each subgroup.

See complete footnote on last page of the output.

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

CDLQI/DLQI (0,1) Response Rates at Week 12 (NRI)
By Demographic, Geographic Region, Baseline Disease Severity, Previous Psoriasis Therapy,
Duration of Disease Subgroup
ITT Population in Etanercept (ETN) approved countries
I1F-MC-RHCD - Double-Blind Treatment Period

Page 28 of 28
13:39 09JAN2020
PDPM

Abbreviations: ETN = Etanercept; IXEQ4W = Ixekizumab Q4W; PBO = Placebo; CI = confidence interval; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; NRI = nonresponder imputation; Ns = number of patients in each subgroup.

- [1] Logistic regression analysis with treatment, subgroup, and treatment-by-subgroup interaction, using Firth's correction to accommodate (potential) sparse response rates.
- [2] Percentage of response is calculated by $n/Ns \times 100\%$.
- [3] Confidence intervals are constructed using the asymptotic method, without continuity correction (that is, normal approximation to the binomial distribution).
- [4] Statistics are from the Fisher's exact test.
- [5] In case of one cell with zero events, the Haldane-Anscombe correction is used to calculate OR, RR and corresponding confidence intervals.

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

4.10.5 Subgruppen der Sicherheit zu Woche 12

Summary of Adverse Events

Page 1 of 181

By Demographic, Geographic Region, Baseline Disease Severity, Previous Psoriasis Therapy, Duration of Disease Subgroup and MedDRA Preferred Term by Decreasing Frequency within System Organ Class

12:03 09JAN2020

Safety Population - Etanercept Approved Countries (per Protocol Addendum (2))

PDPM

IlF-MC-RHCD-Addendum(2) - Double-Blind Treatment Period

Subgroup: Gender

Category	Subgroup	PBO (N=19) n (%)	ETN (N=30) n (%)	IXEQ4W (N=38) n (%)	Total (N=87) n (%)
Ns	Female	10	18	18	46
	Male	9	12	20	41
Treatment-emergent adverse event (TEAE)	Female	3 (30.0%)	5 (27.8%)	8 (44.4%)	16 (34.8%)
	Male	2 (22.2%)	8 (66.7%)	10 (50.0%)	20 (48.8%)
TEAE by severity [1] Mild	Female	1 (10.0%)	3 (16.7%)	4 (22.2%)	8 (17.4%)
	Male	1 (11.1%)	4 (33.3%)	7 (35.0%)	12 (29.3%)
Moderate	Female	2 (20.0%)	2 (11.1%)	4 (22.2%)	8 (17.4%)
	Male	1 (11.1%)	2 (16.7%)	3 (15.0%)	6 (14.6%)
Severe	Female	0	0	0	0
	Male	0	2 (16.7%)	0	2 (4.9%)
Death	Female	0	0	0	0
	Male	0	0	0	0
Serious adverse event	Female	0	0	1 (5.6%)	1 (2.2%)
	Male	0	1 (8.3%)	0	1 (2.4%)

Notes: ETN = Etanercept; IXEQ4W = Ixekizumab; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; PBO = Placebo.

See complete footnote on last page of the output.

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

Summary of Adverse Events

By Demographic, Geographic Region, Baseline Disease Severity, Previous Psoriasis Therapy, Duration of Disease Subgroup and MedDRA Preferred Term by Decreasing Frequency within System Organ Class
 Safety Population - Etanercept Approved Countries (per Protocol Addendum (2))
 I1F-MC-RHCD-Addendum(2) - Double-Blind Treatment Period

Page 2 of 181
 12:03 09JAN2020
 PDPM

Subgroup: Gender

Category	Subgroup	p-values[2]		p-values[2]		
		Overall	Treatment* Subgroup	ETN vs. PBO	IXEQ4W vs. PBO	IXEQ4W vs. ETN
Ns	Female Male					
Treatment-emergent adverse event (TEAE)	Female	0.623	0.282	>0.999	0.689	0.489
	Male	0.156		0.080	0.234	0.471
TEAE by severity [1] Mild	Female	0.885	0.893	>0.999	0.626	>0.999
	Male	0.498		0.338	0.371	>0.999
Moderate	Female					
	Male					
Severe	Female					
	Male					
Death	Female					
	Male					
Serious adverse event	Female					
	Male					

Notes: ETN = Etanercept; IXEQ4W = Ixekizumab; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; PBO = Placebo.

See complete footnote on last page of the output.

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

Summary of Adverse Events

By Demographic, Geographic Region, Baseline Disease Severity, Previous Psoriasis Therapy, Duration of Disease Subgroup and MedDRA Preferred Term by Decreasing Frequency within System Organ Class
 Safety Population - Etanercept Approved Countries (per Protocol Addendum (2))
 I1F-MC-RHCD-Addendum(2) - Double-Blind Treatment Period

Page 3 of 181
 12:03 09JAN2020
 PDPM

Subgroup: Gender

Category	Subgroup	Relative Risk (95% CI) [4]		
		ETN vs. PBO	IXEQ4W vs. PBO	IXEQ4W vs. ETN
Ns	Female Male			
Treatment-emergent adverse event (TEAE)	Female	0.93 (0.28, 3.09)	1.48 (0.50, 4.36)	1.60 (0.65, 3.96)
	Male	3.00 (0.83, 10.86)	2.25 (0.61, 8.24)	0.75 (0.41, 1.36)
TEAE by severity [1]				
Mild	Female	1.67 (0.20, 13.98)	2.22 (0.29, 17.27)	1.33 (0.35, 5.13)
	Male	3.00 (0.40, 22.47)	3.15 (0.45, 21.96)	1.05 (0.39, 2.85)
Moderate	Female Male			
Severe	Female Male			
Death	Female Male			
Serious adverse event	Female Male			

Notes: ETN = Etanercept; IXEQ4W = Ixekizumab; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; PBO = Placebo.

See complete footnote on last page of the output.

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

Summary of Adverse Events

By Demographic, Geographic Region, Baseline Disease Severity, Previous Psoriasis Therapy, Duration of Disease Subgroup and MedDRA Preferred Term by Decreasing Frequency within System Organ Class
 Safety Population - Etanercept Approved Countries (per Protocol Addendum (2))
 I1F-MC-RHCD-Addendum(2) - Double-Blind Treatment Period

Page 4 of 181
 12:03 09JAN2020
 PDPM

Subgroup: Gender

Category	Subgroup	Odds Ratio (95% CI)[4]		
		ETN vs. PBO	IXEQ4W vs. PBO	IXEQ4W vs. ETN
Ns	Female Male			
Treatment-emergent adverse event (TEAE)	Female	0.90 (0.13, 7.57)	1.87 (0.29, 14.58)	2.08 (0.43, 10.65)
	Male	7.00 (0.73, 90.81)	3.50 (0.47, 40.96)	0.50 (0.08, 2.72)
TEAE by severity [1]				
Mild	Female	1.80 (0.12, 104.84)	2.57 (0.20, 140.48)	1.43 (0.20, 11.44)
	Male	4.00 (0.28, 221.14)	4.31 (0.40, 217.99)	1.08 (0.19, 6.70)
Moderate	Female Male			
Severe	Female Male			
Death	Female Male			
Serious adverse event	Female Male			

Notes: ETN = Etanercept; IXEQ4W = Ixekizumab; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; PBO = Placebo.

See complete footnote on last page of the output.

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

Summary of Adverse Events

By Demographic, Geographic Region, Baseline Disease Severity, Previous Psoriasis Therapy, Duration of Disease Subgroup and MedDRA Preferred Term by Decreasing Frequency within System Organ Class Safety Population - Etanercept Approved Countries (per Protocol Addendum (2)) I1F-MC-RHCD-Addendum(2) - Double-Blind Treatment Period

Page 5 of 181
12:03 09JAN2020
PDPM

Subgroup: Gender

Category	Subgroup	Risk Difference (95% CI)		
		ETN vs. PBO	IXEQ4W vs. PBO	IXEQ4W vs. ETN
Ns	Female Male			
Treatment-emergent adverse event (TEAE)	Female Male	-2.22 (-40.87, 31.80)	14.44 (-25.43, 48.78)	16.67 (-15.76, 46.89)
TEAE by severity [1]				
Mild	Female Male	6.67 (-28.35, 34.37)	12.22 (-24.71, 40.37)	5.56 (-23.81, 34.16)
Moderate	Female Male			
Severe	Female Male			
Death	Female Male			
Serious adverse event	Female Male			

Notes: ETN = Etanercept; IXEQ4W = Ixekizumab; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; PBO = Placebo.

See complete footnote on last page of the output.

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

Summary of Adverse Events

By Demographic, Geographic Region, Baseline Disease Severity, Previous Psoriasis Therapy, Duration of Disease Subgroup and MedDRA Preferred Term by Decreasing Frequency within System Organ Class
 Safety Population - Etanercept Approved Countries (per Protocol Addendum (2))
 I1F-MC-RHCD-Addendum(2) - Double-Blind Treatment Period

Page 6 of 181
 12:03 09JAN2020
 PDPM

Subgroup: Gender

Category	Subgroup	PBO (N=19) n (%)	ETN (N=30) n (%)	IXEQ4W (N=38) n (%)	Total (N=87) n (%)
TEAE related to study treatment	Female	1 (10.0%)	2 (11.1%)	3 (16.7%)	6 (13.0%)
	Male	0	1 (8.3%)	4 (20.0%)	5 (12.2%)
Discontinuation from study treatment due to adverse event(including death)	Female	0	0	0	0
	Male	1 (11.1%)	0	0	1 (2.4%)
TEAE of special interest Hepatic	Female	0	0	0	0
	Male	0	0	0	0
Cytopenias	Female	0	0	0	0
	Male	0	0	0	0
Infections	Female	2 (20.0%)	2 (11.1%)	6 (33.3%)	10 (21.7%)
	Male	1 (11.1%)	4 (33.3%)	7 (35.0%)	12 (29.3%)
Allergic Reactions/hypersensitivities	Female	0	0	1 (5.6%)	1 (2.2%)
	Male	0	0	2 (10.0%)	2 (4.9%)
Potential Anaphylaxis	Female	0	0	0	0

Notes: ETN = Etanercept; IXEQ4W = Ixekizumab; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; PBO = Placebo.

See complete footnote on last page of the output.

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

Summary of Adverse Events

By Demographic, Geographic Region, Baseline Disease Severity, Previous Psoriasis Therapy, Duration of Disease Subgroup and MedDRA Preferred Term by Decreasing Frequency within System Organ Class
 Safety Population - Etanercept Approved Countries (per Protocol Addendum (2))
 I1F-MC-RHCD-Addendum(2) - Double-Blind Treatment Period

Page 7 of 181
 12:03 09JAN2020
 PDPM

Subgroup: Gender

Category	Subgroup	p-values[2]		p-values[2]		
		Overall	Treatment* Subgroup	ETN vs. PBO	IXEQ4W vs. PBO	IXEQ4W vs. ETN
TEAE related to study treatment	Female					
	Male					
Discontinuation from study treatment due to adverse event(including death)	Female					
	Male					
TEAE of special interest Hepatic	Female					
	Male					
Cytopenias	Female					
	Male					
Infections	Female	0.281	0.442	0.601	0.669	0.228
	Male	0.498		0.338	0.371	>0.999
Allergic Reactions/hypersensitivities	Female					
	Male					
Potential Anaphylaxis	Female					

Notes: ETN = Etanercept; IXEQ4W = Ixekizumab; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; PBO = Placebo.

See complete footnote on last page of the output.

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

Summary of Adverse Events

By Demographic, Geographic Region, Baseline Disease Severity, Previous Psoriasis Therapy, Duration of Disease Subgroup and MedDRA Preferred Term by Decreasing Frequency within System Organ Class
 Safety Population - Etanercept Approved Countries (per Protocol Addendum (2))
 I1F-MC-RHCD-Addendum(2) - Double-Blind Treatment Period

Page 8 of 181
 12:03 09JAN2020
 PDPM

Subgroup: Gender

Category	Subgroup	Relative Risk (95% CI) [4]		
		ETN vs. PBO	IXEQ4W vs. PBO	IXEQ4W vs. ETN
TEAE related to study treatment	Female			
	Male			
Discontinuation from study treatment due to adverse event(including death)	Female			
	Male			
TEAE of special interest Hepatic	Female			
	Male			
Cytopenias	Female			
	Male			
Infections	Female	0.56 (0.09, 3.36)	1.67 (0.41, 6.77)	3.00 (0.70, 12.93)
	Male	3.00 (0.40, 22.47)	3.15 (0.45, 21.96)	1.05 (0.39, 2.85)
Allergic Reactions/hypersensitivities	Female			
	Male			
Potential Anaphylaxis	Female			

Notes: ETN = Etanercept; IXEQ4W = Ixekizumab; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; PBO = Placebo.

See complete footnote on last page of the output.

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

Summary of Adverse Events

By Demographic, Geographic Region, Baseline Disease Severity, Previous Psoriasis Therapy, Duration of Disease Subgroup and MedDRA Preferred Term by Decreasing Frequency within System Organ Class
 Safety Population - Etanercept Approved Countries (per Protocol Addendum (2))
 I1F-MC-RHCD-Addendum(2) - Double-Blind Treatment Period

Page 9 of 181
 12:03 09JAN2020
 PDPM

Subgroup: Gender

Category	Subgroup	Odds Ratio (95% CI)[4]		
		ETN vs. PBO	IXEQ4W vs. PBO	IXEQ4W vs. ETN
TEAE related to study treatment	Female			
	Male			
Discontinuation from study treatment due to adverse event(including death)	Female			
	Male			
TEAE of special interest Hepatic	Female			
	Male			
Cytopenias	Female			
	Male			
Infections	Female	0.50 (0.03, 8.30)	2.00 (0.26, 24.58)	4.00 (0.56, 45.56)
	Male	4.00 (0.28, 221.14)	4.31 (0.40, 217.99)	1.08 (0.19, 6.70)
Allergic Reactions/hypersensitivities	Female			
	Male			
Potential Anaphylaxis	Female			

Notes: ETN = Etanercept; IXEQ4W = Ixekizumab; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; PBO = Placebo.

See complete footnote on last page of the output.

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

Summary of Adverse Events

By Demographic, Geographic Region, Baseline Disease Severity, Previous Psoriasis Therapy, Duration of Disease Subgroup and MedDRA Preferred Term by Decreasing Frequency within System Organ Class
 Safety Population - Etanercept Approved Countries (per Protocol Addendum (2))
 I1F-MC-RHCD-Addendum(2) - Double-Blind Treatment Period

Page 10 of 181
 12:03 09JAN2020
 PDPM

Subgroup: Gender

Category	Subgroup	Risk Difference (95% CI)		
		ETN vs. PBO	IXEQ4W vs. PBO	IXEQ4W vs. ETN
TEAE related to study treatment	Female			
	Male			
Discontinuation from study treatment due to adverse event(including death)	Female			
	Male			
TEAE of special interest Hepatic	Female			
	Male			
Cytopenias	Female			
	Male			
Infections	Female	-8.89 (-44.80, 20.89)	13.33 (-26.13, 44.80)	22.22 (-7.57, 49.33)
	Male	22.22 (-19.29, 58.24)	23.89 (-16.53, 51.72)	1.67 (-33.92, 34.45)
Allergic Reactions/hypersensitivities	Female			
	Male			
Potential Anaphylaxis	Female			

Notes: ETN = Etanercept; IXEQ4W = Ixekizumab; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; PBO = Placebo.

See complete footnote on last page of the output.

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

Summary of Adverse Events

By Demographic, Geographic Region, Baseline Disease Severity, Previous Psoriasis Therapy, Duration of Disease Subgroup and MedDRA Preferred Term by Decreasing Frequency within System Organ Class
 Safety Population - Etanercept Approved Countries (per Protocol Addendum (2))
 I1F-MC-RHCD-Addendum(2) - Double-Blind Treatment Period

Page 11 of 181
 12:03 09JAN2020
 PDPM

Subgroup: Gender

Category	Subgroup	PBO (N=19) n (%)	ETN (N=30) n (%)	IXEQ4W (N=38) n (%)	Total (N=87) n (%)
Potential Anaphylaxis	Male	0	0	0	0
Non-anaphylaxis	Female	0	0	1 (5.6%)	1 (2.2%)
	Male	0	0	2 (10.0%)	2 (4.9%)
Injection-site reactions	Female	0	0	0	0
	Male	0	0	0	0
Malignancies	Female	0	0	0	0
	Male	0	0	0	0
Depressions	Female	0	0	0	0
	Male	0	0	0	0
Interstitial lung disease	Female	0	0	0	0
	Male	0	0	0	0
Specific Inflammatory bowel disease - unadjudicated	Female	0	0	0	0
	Male	0	0	0	0
Inflammatory bowel disease - confirmed by adjudication	Female	0	0	1 (5.6%)	1 (2.2%)

Notes: ETN = Etanercept; IXEQ4W = Ixekizumab; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; PBO = Placebo.

See complete footnote on last page of the output.

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

Summary of Adverse Events

By Demographic, Geographic Region, Baseline Disease Severity, Previous Psoriasis Therapy, Duration of Disease Subgroup and MedDRA Preferred Term by Decreasing Frequency within System Organ Class Safety Population - Etanercept Approved Countries (per Protocol Addendum (2)) I1F-MC-RHCD-Addendum(2) - Double-Blind Treatment Period

Page 12 of 181
12:03 09JAN2020
PDPM

Subgroup: Gender

Category	Subgroup	p-values[2]		p-values[2]		
		Overall	Treatment* Subgroup	ETN vs. PBO	IXEQ4W vs. PBO	IXEQ4W vs. ETN
Potential Anaphylaxis	Male					
Non-anaphylaxis	Female					
	Male					
Injection-site reactions	Female					
	Male					
Malignancies	Female					
	Male					
Depressions	Female					
	Male					
Interstitial lung disease	Female					
	Male					
Specific Inflammatory bowel disease - unadjudicated	Female					
	Male					
Inflammatory bowel disease - confirmed by adjudication	Female					

Notes: ETN = Etanercept; IXEQ4W = Ixekizumab; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; PBO = Placebo.

See complete footnote on last page of the output.

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

Summary of Adverse Events

By Demographic, Geographic Region, Baseline Disease Severity, Previous Psoriasis Therapy, Duration of Disease Subgroup and MedDRA Preferred Term by Decreasing Frequency within System Organ Class
 Safety Population - Etanercept Approved Countries (per Protocol Addendum (2))
 I1F-MC-RHCD-Addendum(2) - Double-Blind Treatment Period

Page 13 of 181
 12:03 09JAN2020
 PDPM

Subgroup: Gender

Category	Subgroup	Relative Risk (95% CI) [4]		
		ETN vs. PBO	IXEQ4W vs. PBO	IXEQ4W vs. ETN
Potential Anaphylaxis	Male			
Non-anaphylaxis	Female			
	Male			
Injection-site reactions	Female			
	Male			
Malignancies	Female			
	Male			
Depressions	Female			
	Male			
Interstitial lung disease	Female			
	Male			
Specific Inflammatory bowel disease - unadjudicated	Female			
	Male			
Inflammatory bowel disease - confirmed by adjudication	Female			

Notes: ETN = Etanercept; IXEQ4W = Ixekizumab; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; PBO = Placebo.

See complete footnote on last page of the output.

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

Summary of Adverse Events

By Demographic, Geographic Region, Baseline Disease Severity, Previous Psoriasis Therapy, Duration of Disease Subgroup and MedDRA Preferred Term by Decreasing Frequency within System Organ Class Safety Population - Etanercept Approved Countries (per Protocol Addendum (2)) I1F-MC-RHCD-Addendum(2) - Double-Blind Treatment Period

Page 14 of 181
12:03 09JAN2020
PDPM

Subgroup: Gender

Category	Subgroup	Odds Ratio (95% CI)[4]		
		ETN vs. PBO	IXEQ4W vs. PBO	IXEQ4W vs. ETN
Potential Anaphylaxis	Male			
Non-anaphylaxis	Female			
	Male			
Injection-site reactions	Female			
	Male			
Malignancies	Female			
	Male			
Depressions	Female			
	Male			
Interstitial lung disease	Female			
	Male			
Specific Inflammatory bowel disease - unadjudicated	Female			
	Male			
Inflammatory bowel disease - confirmed by adjudication	Female			

Notes: ETN = Etanercept; IXEQ4W = Ixekizumab; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; PBO = Placebo.

See complete footnote on last page of the output.

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

Summary of Adverse Events

By Demographic, Geographic Region, Baseline Disease Severity, Previous Psoriasis Therapy, Duration of Disease Subgroup and MedDRA Preferred Term by Decreasing Frequency within System Organ Class
 Safety Population - Etanercept Approved Countries (per Protocol Addendum (2))
 I1F-MC-RHCD-Addendum(2) - Double-Blind Treatment Period

Page 15 of 181
 12:03 09JAN2020
 PDPM

Subgroup: Gender

Category	Subgroup	Risk Difference (95% CI)		
		ETN vs. PBO	IXEQ4W vs. PBO	IXEQ4W vs. ETN
Potential Anaphylaxis	Male			
Non-anaphylaxis	Female			
	Male			
Injection-site reactions	Female			
	Male			
Malignancies	Female			
	Male			
Depressions	Female			
	Male			
Interstitial lung disease	Female			
	Male			
Specific Inflammatory bowel disease - unadjudicated	Female			
	Male			
Inflammatory bowel disease - confirmed by adjudication	Female			

Notes: ETN = Etanercept; IXEQ4W = Ixekizumab; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; PBO = Placebo.

See complete footnote on last page of the output.

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

Summary of Adverse Events

By Demographic, Geographic Region, Baseline Disease Severity, Previous Psoriasis Therapy, Duration of Disease Subgroup and MedDRA Preferred Term by Decreasing Frequency within System Organ Class
 Safety Population - Etanercept Approved Countries (per Protocol Addendum (2))
 I1F-MC-RHCD-Addendum(2) - Double-Blind Treatment Period

Page 16 of 181
 12:03 09JAN2020
 PDPM

Subgroup: Gender

Category	Subgroup	PBO (N=19) n (%)	ETN (N=30) n (%)	IXEQ4W (N=38) n (%)	Total (N=87) n (%)
Inflammatory bowel disease - confirmed by adjudication	Male	0	0	0	0

Notes: ETN = Etanercept; IXEQ4W = Ixekizumab; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; PBO = Placebo.

See complete footnote on last page of the output.

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

Summary of Adverse Events

By Demographic, Geographic Region, Baseline Disease Severity, Previous Psoriasis Therapy, Duration of Disease Subgroup and MedDRA Preferred Term by Decreasing Frequency within System Organ Class
 Safety Population - Etanercept Approved Countries (per Protocol Addendum (2))
 I1F-MC-RHCD-Addendum(2) - Double-Blind Treatment Period

Page 17 of 181
 12:03 09JAN2020
 PDPM

Subgroup: Gender

Category	Subgroup	p-values[2]		p-values[2]		
		Overall	Treatment* Subgroup	ETN vs. PBO	IXEQ4W vs. PBO	IXEQ4W vs. ETN

Inflammatory bowel disease - Male
 confirmed by adjudication

Notes: ETN = Etanercept; IXEQ4W = Ixekizumab; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; PBO = Placebo.

See complete footnote on last page of the output.

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

Summary of Adverse Events

By Demographic, Geographic Region, Baseline Disease Severity, Previous Psoriasis Therapy, Duration of Disease Subgroup and MedDRA Preferred Term by Decreasing Frequency within System Organ Class
 Safety Population - Etanercept Approved Countries (per Protocol Addendum (2))
 I1F-MC-RHCD-Addendum(2) - Double-Blind Treatment Period

Page 18 of 181
 12:03 09JAN2020
 PDPM

Subgroup: Gender

		Relative Risk (95% CI) [4]		
Category	Subgroup	ETN vs. PBO	IXEQ4W vs. PBO	IXEQ4W vs. ETN
	Inflammatory bowel disease - Male confirmed by adjudication			

Notes: ETN = Etanercept; IXEQ4W = Ixekizumab; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; PBO = Placebo.

See complete footnote on last page of the output.

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

Summary of Adverse Events

By Demographic, Geographic Region, Baseline Disease Severity, Previous Psoriasis Therapy, Duration of Disease Subgroup and MedDRA Preferred Term by Decreasing Frequency within System Organ Class
 Safety Population - Etanercept Approved Countries (per Protocol Addendum (2))
 I1F-MC-RHCD-Addendum(2) - Double-Blind Treatment Period

Page 19 of 181
 12:03 09JAN2020
 PDPM

Subgroup: Gender

		Odds Ratio (95% CI)[4]		
Category	Subgroup	ETN vs. PBO	IXEQ4W vs. PBO	IXEQ4W vs. ETN
Inflammatory bowel disease - Male confirmed by adjudication				

Notes: ETN = Etanercept; IXEQ4W = Ixekizumab; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; PBO = Placebo.

See complete footnote on last page of the output.

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

Summary of Adverse Events

By Demographic, Geographic Region, Baseline Disease Severity, Previous Psoriasis Therapy, Duration of Disease Subgroup and MedDRA Preferred Term by Decreasing Frequency within System Organ Class
 Safety Population - Etanercept Approved Countries (per Protocol Addendum (2))
 I1F-MC-RHCD-Addendum(2) - Double-Blind Treatment Period

Page 20 of 181
 12:03 09JAN2020
 PDPM

Subgroup: Gender

Category	Subgroup	Risk Difference (95% CI)		
		ETN vs. PBO	IXEQ4W vs. PBO	IXEQ4W vs. ETN
Inflammatory bowel disease - Male confirmed by adjudication				

Notes: ETN = Etanercept; IXEQ4W = Ixekizumab; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; PBO = Placebo.

See complete footnote on last page of the output.

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

Summary of Adverse Events

By Demographic, Geographic Region, Baseline Disease Severity, Previous Psoriasis Therapy, Duration of Disease Subgroup and MedDRA Preferred Term by Decreasing Frequency within System Organ Class
 Safety Population - Etanercept Approved Countries (per Protocol Addendum (2))
 I1F-MC-RHCD-Addendum(2) - Double-Blind Treatment Period

Page 21 of 181
 12:03 09JAN2020
 PDPM

Subgroup: Age

Category	Subgroup	PBO (N=19) n (%)	ETN (N=30) n (%)	IXEQ4W (N=38) n (%)	Total (N=87) n (%)
Ns	<12	5	6	10	21
	>=12	14	24	28	66
Treatment-emergent adverse event (TEAE)	<12	3 (60.0%)	5 (83.3%)	7 (70.0%)	15 (71.4%)
	>=12	2 (14.3%)	8 (33.3%)	11 (39.3%)	21 (31.8%)
TEAE by severity [1] Mild	<12	0	4 (66.7%)	4 (40.0%)	8 (38.1%)
	>=12	2 (14.3%)	3 (12.5%)	7 (25.0%)	12 (18.2%)
Moderate	<12	3 (60.0%)	1 (16.7%)	3 (30.0%)	7 (33.3%)
	>=12	0	3 (12.5%)	4 (14.3%)	7 (10.6%)
Severe	<12	0	0	0	0
	>=12	0	2 (8.3%)	0	2 (3.0%)
Death	<12	0	0	0	0
	>=12	0	0	0	0
Serious adverse event	<12	0	0	0	0
	>=12	0	1 (4.2%)	1 (3.6%)	2 (3.0%)

Notes: ETN = Etanercept; IXEQ4W = Ixekizumab; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; PBO = Placebo.

See complete footnote on last page of the output.

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

Summary of Adverse Events

By Demographic, Geographic Region, Baseline Disease Severity, Previous Psoriasis Therapy, Duration of Disease Subgroup and MedDRA Preferred Term by Decreasing Frequency within System Organ Class
 Safety Population - Etanercept Approved Countries (per Protocol Addendum (2))
 I1F-MC-RHCD-Addendum(2) - Double-Blind Treatment Period

Page 22 of 181
 12:03 09JAN2020
 PDPM

Subgroup: Age

Category	Subgroup	p-values[2]		p-values[2]		
		Overall	Treatment* Subgroup	ETN vs. PBO	IXEQ4W vs. PBO	IXEQ4W vs. ETN
Ns	<12					
	>=12					
Treatment-emergent adverse event (TEAE)	<12	0.834	0.785	0.545	>0.999	>0.999
	>=12	0.273		0.268	0.159	0.775
TEAE by severity [1] Mild	<12	0.095	0.222	0.061	0.231	0.608
	>=12	0.554		>0.999	0.692	0.309
Moderate	<12					
	>=12					
Severe	<12					
	>=12					
Death	<12					
	>=12					
Serious adverse event	<12					
	>=12					

Notes: ETN = Etanercept; IXEQ4W = Ixekizumab; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; PBO = Placebo.

See complete footnote on last page of the output.

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

Summary of Adverse Events

By Demographic, Geographic Region, Baseline Disease Severity, Previous Psoriasis Therapy, Duration of Disease Subgroup and MedDRA Preferred Term by Decreasing Frequency within System Organ Class Safety Population - Etanercept Approved Countries (per Protocol Addendum (2)) I1F-MC-RHCD-Addendum(2) - Double-Blind Treatment Period

Page 23 of 181
12:03 09JAN2020
PDPM

Subgroup: Age

Category	Subgroup	Relative Risk (95% CI) [4]		
		ETN vs. PBO	IXEQ4W vs. PBO	IXEQ4W vs. ETN
Ns	<12 >=12			
Treatment-emergent adverse event (TEAE)	<12 >=12	1.39 (0.62, 3.09)	1.17 (0.51, 2.66)	0.84 (0.49, 1.44)
TEAE by severity [1]				
Mild	<12 >=12	7.62 (0.52, 112.42)	4.71 (0.31, 72.54)	0.60 (0.23, 1.55)
Moderate	<12 >=12			
Severe	<12 >=12			
Death	<12 >=12			
Serious adverse event	<12 >=12			

Notes: ETN = Etanercept; IXEQ4W = Ixekizumab; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; PBO = Placebo.

See complete footnote on last page of the output.

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

Summary of Adverse Events

By Demographic, Geographic Region, Baseline Disease Severity, Previous Psoriasis Therapy, Duration of Disease Subgroup and MedDRA Preferred Term by Decreasing Frequency within System Organ Class
 Safety Population - Etanercept Approved Countries (per Protocol Addendum (2))
 I1F-MC-RHCD-Addendum(2) - Double-Blind Treatment Period

Page 24 of 181
 12:03 09JAN2020
 PDPM

Subgroup: Age

Category	Subgroup	Odds Ratio (95% CI)[4]		
		ETN vs. PBO	IXEQ4W vs. PBO	IXEQ4W vs. ETN
Ns	<12 >=12			
Treatment-emergent adverse event (TEAE)	<12 >=12	3.33 (0.11, 235.24)	1.56 (0.08, 22.92)	0.47 (0.01, 8.45)
TEAE by severity [1]				
Mild	<12 >=12	19.80 (0.74, 527.26) 0.86 (0.09, 11.67)	7.62 (0.33, 175.01) 2.00 (0.30, 22.42)	0.33 (0.02, 4.02) 2.33 (0.45, 15.64)
Moderate	<12 >=12			
Severe	<12 >=12			
Death	<12 >=12			
Serious adverse event	<12 >=12			

Notes: ETN = Etanercept; IXEQ4W = Ixekizumab; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; PBO = Placebo.

See complete footnote on last page of the output.

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

Summary of Adverse Events

By Demographic, Geographic Region, Baseline Disease Severity, Previous Psoriasis Therapy, Duration of Disease Subgroup and MedDRA Preferred Term by Decreasing Frequency within System Organ Class
 Safety Population - Etanercept Approved Countries (per Protocol Addendum (2))
 I1F-MC-RHCD-Addendum(2) - Double-Blind Treatment Period

Page 25 of 181
 12:03 09JAN2020
 PDPM

Subgroup: Age

Category	Subgroup	Risk Difference (95% CI)		
		ETN vs. PBO	IXEQ4W vs. PBO	IXEQ4W vs. ETN
Ns	<12 >=12			
Treatment-emergent adverse event (TEAE)	<12 >=12	23.33 (-35.21, 73.71)	10.00 (-39.92, 60.94)	-13.33 (-54.51, 38.00)
TEAE by severity [1]				
Mild	<12 >=12	66.67 (6.54, 95.67)	40.00 (-14.42, 73.76)	-26.67 (-69.05, 26.32)
Moderate	<12 >=12			
Severe	<12 >=12			
Death	<12 >=12			
Serious adverse event	<12 >=12			

Notes: ETN = Etanercept; IXEQ4W = Ixekizumab; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; PBO = Placebo.

See complete footnote on last page of the output.

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

Summary of Adverse Events

By Demographic, Geographic Region, Baseline Disease Severity, Previous Psoriasis Therapy, Duration of Disease Subgroup and MedDRA Preferred Term by Decreasing Frequency within System Organ Class Safety Population - Etanercept Approved Countries (per Protocol Addendum (2)) I1F-MC-RHCD-Addendum(2) - Double-Blind Treatment Period

Page 26 of 181
12:03 09JAN2020
PDPM

Subgroup: Age

Category	Subgroup	PBO (N=19) n (%)	ETN (N=30) n (%)	IXEQ4W (N=38) n (%)	Total (N=87) n (%)
TEAE related to study treatment	<12	1 (20.0%)	1 (16.7%)	3 (30.0%)	5 (23.8%)
	>=12	0	2 (8.3%)	4 (14.3%)	6 (9.1%)
Discontinuation from study treatment due to adverse event(including death)	<12	1 (20.0%)	0	0	1 (4.8%)
	>=12	0	0	0	0
TEAE of special interest Hepatic	<12	0	0	0	0
	>=12	0	0	0	0
Cytopenias	<12	0	0	0	0
	>=12	0	0	0	0
Infections	<12	2 (40.0%)	1 (16.7%)	5 (50.0%)	8 (38.1%)
	>=12	1 (7.1%)	5 (20.8%)	8 (28.6%)	14 (21.2%)
Allergic Reactions/hypersensitivities	<12	0	0	2 (20.0%)	2 (9.5%)
	>=12	0	0	1 (3.6%)	1 (1.5%)
Potential Anaphylaxis	<12	0	0	0	0

Notes: ETN = Etanercept; IXEQ4W = Ixekizumab; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; PBO = Placebo.

See complete footnote on last page of the output.

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

Summary of Adverse Events

By Demographic, Geographic Region, Baseline Disease Severity, Previous Psoriasis Therapy, Duration of Disease Subgroup and MedDRA Preferred Term by Decreasing Frequency within System Organ Class Safety Population - Etanercept Approved Countries (per Protocol Addendum (2)) I1F-MC-RHCD-Addendum(2) - Double-Blind Treatment Period

Page 27 of 181
12:03 09JAN2020
PDPM

Subgroup: Age

Category	Subgroup	p-values[2]		p-values[2]		
		Overall	Treatment* Subgroup	ETN vs. PBO	IXEQ4W vs. PBO	IXEQ4W vs. ETN
TEAE related to study treatment	<12					
	>=12					
Discontinuation from study treatment due to adverse event(including death)	<12					
	>=12					
TEAE of special interest	<12					
	>=12					
Hepatic	<12					
	>=12					
Cytopenias	<12					
	>=12					
Infections	<12	0.443	0.531	0.545	>0.999	0.307
	>=12	0.315		0.383	0.230	0.749
Allergic Reactions/hypersensitivities	<12					
	>=12					
Potential Anaphylaxis	<12					
	>=12					

Notes: ETN = Etanercept; IXEQ4W = Ixekizumab; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; PBO = Placebo.

See complete footnote on last page of the output.

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

Summary of Adverse Events

By Demographic, Geographic Region, Baseline Disease Severity, Previous Psoriasis Therapy, Duration of Disease Subgroup and MedDRA Preferred Term by Decreasing Frequency within System Organ Class
 Safety Population - Etanercept Approved Countries (per Protocol Addendum (2))
 I1F-MC-RHCD-Addendum(2) - Double-Blind Treatment Period

Page 28 of 181
 12:03 09JAN2020
 PDPM

Subgroup: Age

Category	Subgroup	Relative Risk (95% CI) [4]		
		ETN vs. PBO	IXEQ4W vs. PBO	IXEQ4W vs. ETN
TEAE related to study treatment	<12			
	>=12			
Discontinuation from study treatment due to adverse event(including death)	<12			
	>=12			
TEAE of special interest	<12			
	>=12			
Hepatic	<12			
	>=12			
Cytopenias	<12			
	>=12			
Infections	<12	0.42 (0.05, 3.36)	1.25 (0.36, 4.32)	3.00 (0.45, 19.93)
	>=12	2.92 (0.38, 22.51)	4.00 (0.55, 28.90)	1.37 (0.52, 3.64)
Allergic Reactions/hypersensitivities	<12			
	>=12			
Potential Anaphylaxis	<12			
	>=12			

Notes: ETN = Etanercept; IXEQ4W = Ixekizumab; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; PBO = Placebo.

See complete footnote on last page of the output.

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

Summary of Adverse Events

By Demographic, Geographic Region, Baseline Disease Severity, Previous Psoriasis Therapy, Duration of Disease Subgroup and MedDRA Preferred Term by Decreasing Frequency within System Organ Class
 Safety Population - Etanercept Approved Countries (per Protocol Addendum (2))
 I1F-MC-RHCD-Addendum(2) - Double-Blind Treatment Period

Page 29 of 181
 12:03 09JAN2020
 PDPM

Subgroup: Age

Category	Subgroup	Odds Ratio (95% CI)[4]		
		ETN vs. PBO	IXEQ4W vs. PBO	IXEQ4W vs. ETN
TEAE related to study treatment	<12			
	>=12			
Discontinuation from study treatment due to adverse event(including death)	<12			
	>=12			
TEAE of special interest	<12			
	>=12			
Hepatic	<12			
	>=12			
Cytopenias	<12			
	>=12			
Infections	<12	0.30 (0.00, 9.20)	1.50 (0.11, 25.05)	5.00 (0.32, 282.87)
	>=12	3.42 (0.32, 174.04)	5.20 (0.56, 248.16)	1.52 (0.36, 6.97)
Allergic Reactions/hypersensitivities	<12			
	>=12			
Potential Anaphylaxis	<12			
	>=12			

Notes: ETN = Etanercept; IXEQ4W = Ixekizumab; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; PBO = Placebo.

See complete footnote on last page of the output.

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

Summary of Adverse Events

By Demographic, Geographic Region, Baseline Disease Severity, Previous Psoriasis Therapy, Duration of Disease Subgroup and MedDRA Preferred Term by Decreasing Frequency within System Organ Class
 Safety Population - Etanercept Approved Countries (per Protocol Addendum (2))
 I1F-MC-RHCD-Addendum(2) - Double-Blind Treatment Period

Page 30 of 181
 12:03 09JAN2020
 PDPM

Subgroup: Age

Category	Subgroup	Risk Difference (95% CI)		
		ETN vs. PBO	IXEQ4W vs. PBO	IXEQ4W vs. ETN
TEAE related to study treatment	<12			
	>=12			
Discontinuation from study treatment due to adverse event(including death)	<12			
	>=12			
TEAE of special interest	<12			
	>=12			
Hepatic	<12			
	>=12			
Cytopenias	<12			
	>=12			
Infections	<12			
	>=12	-23.33 (-73.71, 35.21)	10.00 (-44.42, 58.10)	33.33 (-23.11, 71.30)
Allergic Reactions/hypersensitivities	<12			
	>=12	13.69 (-14.93, 36.81)	21.43 (-9.13, 43.10)	7.74 (-18.38, 31.50)
Potential Anaphylaxis	<12			
	>=12			

Notes: ETN = Etanercept; IXEQ4W = Ixekizumab; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; PBO = Placebo.

See complete footnote on last page of the output.

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

Summary of Adverse Events

By Demographic, Geographic Region, Baseline Disease Severity, Previous Psoriasis Therapy, Duration of Disease Subgroup and MedDRA Preferred Term by Decreasing Frequency within System Organ Class Safety Population - Etanercept Approved Countries (per Protocol Addendum (2)) I1F-MC-RHCD-Addendum(2) - Double-Blind Treatment Period

Page 31 of 181
12:03 09JAN2020
PDPM

Subgroup: Age

Category	Subgroup	PBO (N=19) n (%)	ETN (N=30) n (%)	IXEQ4W (N=38) n (%)	Total (N=87) n (%)
Potential Anaphylaxis	>=12	0	0	0	0
Non-anaphylaxis	<12	0	0	2 (20.0%)	2 (9.5%)
	>=12	0	0	1 (3.6%)	1 (1.5%)
Injection-site reactions	<12	0	0	0	0
	>=12	0	0	0	0
Malignancies	<12	0	0	0	0
	>=12	0	0	0	0
Depressions	<12	0	0	0	0
	>=12	0	0	0	0
Interstitial lung disease	<12	0	0	0	0
	>=12	0	0	0	0
Specific Inflammatory bowel disease - unadjudicated	<12	0	0	0	0
	>=12	0	0	0	0
Inflammatory bowel disease - confirmed by adjudication	<12	0	0	1 (10.0%)	1 (4.8%)

Notes: ETN = Etanercept; IXEQ4W = Ixekizumab; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; PBO = Placebo.

See complete footnote on last page of the output.

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

Summary of Adverse Events

By Demographic, Geographic Region, Baseline Disease Severity, Previous Psoriasis Therapy, Duration of Disease Subgroup and MedDRA Preferred Term by Decreasing Frequency within System Organ Class Safety Population - Etanercept Approved Countries (per Protocol Addendum (2)) I1F-MC-RHCD-Addendum(2) - Double-Blind Treatment Period

Page 32 of 181
12:03 09JAN2020
PDPM

Subgroup: Age

Category	Subgroup	p-values[2]		p-values[2]		
		Overall	Treatment* Subgroup	ETN vs. PBO	IXEQ4W vs. PBO	IXEQ4W vs. ETN
Potential Anaphylaxis	>=12					
Non-anaphylaxis	<12 >=12					
Injection-site reactions	<12 >=12					
Malignancies	<12 >=12					
Depressions	<12 >=12					
Interstitial lung disease	<12 >=12					
Specific Inflammatory bowel disease - unadjudicated	<12 >=12					
Inflammatory bowel disease - confirmed by adjudication	<12					

Notes: ETN = Etanercept; IXEQ4W = Ixekizumab; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; PBO = Placebo.

See complete footnote on last page of the output.

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

Summary of Adverse Events

By Demographic, Geographic Region, Baseline Disease Severity, Previous Psoriasis Therapy, Duration of Disease Subgroup and MedDRA Preferred Term by Decreasing Frequency within System Organ Class
 Safety Population - Etanercept Approved Countries (per Protocol Addendum (2))
 I1F-MC-RHCD-Addendum(2) - Double-Blind Treatment Period

Page 33 of 181
 12:03 09JAN2020
 PDPM

Subgroup: Age

Category	Subgroup	Relative Risk (95% CI) [4]		
		ETN vs. PBO	IXEQ4W vs. PBO	IXEQ4W vs. ETN
Potential Anaphylaxis	>=12			
Non-anaphylaxis	<12			
	>=12			
Injection-site reactions	<12			
	>=12			
Malignancies	<12			
	>=12			
Depressions	<12			
	>=12			
Interstitial lung disease	<12			
	>=12			
Specific Inflammatory bowel disease - unadjudicated	<12			
	>=12			
Inflammatory bowel disease - confirmed by adjudication	<12			

Notes: ETN = Etanercept; IXEQ4W = Ixekizumab; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; PBO = Placebo.

See complete footnote on last page of the output.

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

Summary of Adverse Events

By Demographic, Geographic Region, Baseline Disease Severity, Previous Psoriasis Therapy, Duration of Disease Subgroup and MedDRA Preferred Term by Decreasing Frequency within System Organ Class
 Safety Population - Etanercept Approved Countries (per Protocol Addendum (2))
 I1F-MC-RHCD-Addendum(2) - Double-Blind Treatment Period

Page 34 of 181
 12:03 09JAN2020
 PDPM

Subgroup: Age

Category	Subgroup	Odds Ratio (95% CI)[4]		
		ETN vs. PBO	IXEQ4W vs. PBO	IXEQ4W vs. ETN
Potential Anaphylaxis	>=12			
Non-anaphylaxis	<12			
	>=12			
Injection-site reactions	<12			
	>=12			
Malignancies	<12			
	>=12			
Depressions	<12			
	>=12			
Interstitial lung disease	<12			
	>=12			
Specific Inflammatory bowel disease - unadjudicated	<12			
	>=12			
Inflammatory bowel disease - confirmed by adjudication	<12			

Notes: ETN = Etanercept; IXEQ4W = Ixekizumab; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; PBO = Placebo.

See complete footnote on last page of the output.

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

Summary of Adverse Events

By Demographic, Geographic Region, Baseline Disease Severity, Previous Psoriasis Therapy, Duration of Disease Subgroup and MedDRA Preferred Term by Decreasing Frequency within System Organ Class
 Safety Population - Etanercept Approved Countries (per Protocol Addendum (2))
 I1F-MC-RHCD-Addendum(2) - Double-Blind Treatment Period

Page 35 of 181
 12:03 09JAN2020
 PDPM

Subgroup: Age

Category	Subgroup	Risk Difference (95% CI)		
		ETN vs. PBO	IXEQ4W vs. PBO	IXEQ4W vs. ETN
Potential Anaphylaxis	>=12			
Non-anaphylaxis	<12			
	>=12			
Injection-site reactions	<12			
	>=12			
Malignancies	<12			
	>=12			
Depressions	<12			
	>=12			
Interstitial lung disease	<12			
	>=12			
Specific Inflammatory bowel disease - unadjudicated	<12			
	>=12			
Inflammatory bowel disease - confirmed by adjudication	<12			

Notes: ETN = Etanercept; IXEQ4W = Ixekizumab; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; PBO = Placebo.

See complete footnote on last page of the output.

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

Summary of Adverse Events

By Demographic, Geographic Region, Baseline Disease Severity, Previous Psoriasis Therapy, Duration of Disease Subgroup and MedDRA Preferred Term by Decreasing Frequency within System Organ Class
 Safety Population - Etanercept Approved Countries (per Protocol Addendum (2))
 I1F-MC-RHCD-Addendum(2) - Double-Blind Treatment Period

Page 36 of 181
 12:03 09JAN2020
 PDPM

Subgroup: Age

Category	Subgroup	PBO (N=19) n (%)	ETN (N=30) n (%)	IXEQ4W (N=38) n (%)	Total (N=87) n (%)
Inflammatory bowel disease - confirmed by adjudication	>=12	0	0	0	0

Notes: ETN = Etanercept; IXEQ4W = Ixekizumab; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; PBO = Placebo.

See complete footnote on last page of the output.

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

Summary of Adverse Events

By Demographic, Geographic Region, Baseline Disease Severity, Previous Psoriasis Therapy, Duration of Disease Subgroup and MedDRA Preferred Term by Decreasing Frequency within System Organ Class
 Safety Population - Etanercept Approved Countries (per Protocol Addendum (2))
 I1F-MC-RHCD-Addendum(2) - Double-Blind Treatment Period

Page 37 of 181
 12:03 09JAN2020
 PDPM

Subgroup: Age

Category	Subgroup	p-values[2]		p-values[2]		
		Overall	Treatment* Subgroup	ETN vs. PBO	IXEQ4W vs. PBO	IXEQ4W vs. ETN

Inflammatory bowel disease - >=12
 confirmed by adjudication

Notes: ETN = Etanercept; IXEQ4W = Ixekizumab; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; PBO = Placebo.

See complete footnote on last page of the output.

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

Summary of Adverse Events

By Demographic, Geographic Region, Baseline Disease Severity, Previous Psoriasis Therapy, Duration of Disease Subgroup and MedDRA Preferred Term by Decreasing Frequency within System Organ Class
 Safety Population - Etanercept Approved Countries (per Protocol Addendum (2))
 I1F-MC-RHCD-Addendum(2) - Double-Blind Treatment Period

Page 38 of 181
 12:03 09JAN2020
 PDPM

Subgroup: Age

		Relative Risk (95% CI) [4]		
Category	Subgroup	ETN vs. PBO	IXEQ4W vs. PBO	IXEQ4W vs. ETN
	Inflammatory bowel disease - >=12 confirmed by adjudication			

Notes: ETN = Etanercept; IXEQ4W = Ixekizumab; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; PBO = Placebo.

See complete footnote on last page of the output.

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

Summary of Adverse Events

By Demographic, Geographic Region, Baseline Disease Severity, Previous Psoriasis Therapy, Duration of Disease Subgroup and MedDRA Preferred Term by Decreasing Frequency within System Organ Class
 Safety Population - Etanercept Approved Countries (per Protocol Addendum (2))
 I1F-MC-RHCD-Addendum(2) - Double-Blind Treatment Period

Page 39 of 181
 12:03 09JAN2020
 PDPM

Subgroup: Age

		Odds Ratio (95% CI)[4]		
Category	Subgroup	ETN vs. PBO	IXEQ4W vs. PBO	IXEQ4W vs. ETN
Inflammatory bowel disease - >=12 confirmed by adjudication				

Notes: ETN = Etanercept; IXEQ4W = Ixekizumab; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; PBO = Placebo.

See complete footnote on last page of the output.

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

Summary of Adverse Events

By Demographic, Geographic Region, Baseline Disease Severity, Previous Psoriasis Therapy, Duration of Disease Subgroup and MedDRA Preferred Term by Decreasing Frequency within System Organ Class
 Safety Population - Etanercept Approved Countries (per Protocol Addendum (2))
 I1F-MC-RHCD-Addendum(2) - Double-Blind Treatment Period

Page 40 of 181
 12:03 09JAN2020
 PDPM

Subgroup: Age

		Risk Difference (95% CI)		
Category	Subgroup	ETN vs. PBO	IXEQ4W vs. PBO	IXEQ4W vs. ETN
Inflammatory bowel disease - >=12 confirmed by adjudication				

Notes: ETN = Etanercept; IXEQ4W = Ixekizumab; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; PBO = Placebo.

See complete footnote on last page of the output.

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

Summary of Adverse Events

By Demographic, Geographic Region, Baseline Disease Severity, Previous Psoriasis Therapy, Duration of Disease Subgroup and MedDRA Preferred Term by Decreasing Frequency within System Organ Class
 Safety Population - Etanercept Approved Countries (per Protocol Addendum (2))
 I1F-MC-RHCD-Addendum(2) - Double-Blind Treatment Period

Page 41 of 181
 12:03 09JAN2020
 PDPM

Subgroup: Weight

Category	Subgroup	PBO (N=19) n (%)	ETN (N=30) n (%)	IXEQ4W (N=38) n (%)	Total (N=87) n (%)
Ns	<=50 kg	5	8	11	24
	>50 kg	14	22	27	63
Treatment-emergent adverse event (TEAE)	<=50 kg	2 (40.0%)	5 (62.5%)	7 (63.6%)	14 (58.3%)
	>50 kg	3 (21.4%)	8 (36.4%)	11 (40.7%)	22 (34.9%)
TEAE by severity [1] Mild	<=50 kg	0	3 (37.5%)	4 (36.4%)	7 (29.2%)
	>50 kg	2 (14.3%)	4 (18.2%)	7 (25.9%)	13 (20.6%)
Moderate	<=50 kg	2 (40.0%)	2 (25.0%)	3 (27.3%)	7 (29.2%)
	>50 kg	1 (7.1%)	2 (9.1%)	4 (14.8%)	7 (11.1%)
Severe	<=50 kg	0	0	0	0
	>50 kg	0	2 (9.1%)	0	2 (3.2%)
Death	<=50 kg	0	0	0	0
	>50 kg	0	0	0	0
Serious adverse event	<=50 kg	0	0	0	0
	>50 kg	0	1 (4.5%)	1 (3.7%)	2 (3.2%)

Notes: ETN = Etanercept; IXEQ4W = Ixekizumab; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; PBO = Placebo.

See complete footnote on last page of the output.

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

Summary of Adverse Events

By Demographic, Geographic Region, Baseline Disease Severity, Previous Psoriasis Therapy, Duration of Disease Subgroup and MedDRA Preferred Term by Decreasing Frequency within System Organ Class
 Safety Population - Etanercept Approved Countries (per Protocol Addendum (2))
 I1F-MC-RHCD-Addendum(2) - Double-Blind Treatment Period

Page 42 of 181
 12:03 09JAN2020
 PDPM

Subgroup: Weight

Category	Subgroup	p-values[2]		p-values[2]		
		Overall	Treatment* Subgroup	ETN vs. PBO	IXEQ4W vs. PBO	IXEQ4W vs. ETN
Ns	<=50 kg >50 kg					
Treatment-emergent adverse event (TEAE)	<=50 kg >50 kg	0.750 0.521	0.993	0.592 0.467	0.596 0.305	>0.999 0.777
TEAE by severity [1]						
Mild	<=50 kg >50 kg	0.379 0.783	0.675	0.231 >0.999	0.245 0.692	>0.999 0.732
Moderate	<=50 kg >50 kg					
Severe	<=50 kg >50 kg					
Death	<=50 kg >50 kg					
Serious adverse event	<=50 kg >50 kg					

Notes: ETN = Etanercept; IXEQ4W = Ixekizumab; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; PBO = Placebo.

See complete footnote on last page of the output.

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

Summary of Adverse Events

By Demographic, Geographic Region, Baseline Disease Severity, Previous Psoriasis Therapy, Duration of Disease Subgroup and MedDRA Preferred Term by Decreasing Frequency within System Organ Class
 Safety Population - Etanercept Approved Countries (per Protocol Addendum (2))
 I1F-MC-RHCD-Addendum(2) - Double-Blind Treatment Period

Page 43 of 181
 12:03 09JAN2020
 PDPM

Subgroup: Weight

Category	Subgroup	Relative Risk (95% CI) [4]		
		ETN vs. PBO	IXEQ4W vs. PBO	IXEQ4W vs. ETN
Ns	<=50 kg >50 kg			
Treatment-emergent adverse event (TEAE)	<=50 kg >50 kg	1.56 (0.47, 5.19) 1.70 (0.54, 5.33)	1.59 (0.50, 5.09) 1.90 (0.63, 5.72)	1.02 (0.51, 2.05) 1.12 (0.55, 2.29)
TEAE by severity [1]				
Mild	<=50 kg >50 kg	4.53 (0.29, 71.73) 1.27 (0.27, 6.05)	4.30 (0.28, 66.62) 1.81 (0.43, 7.60)	0.97 (0.30, 3.18) 1.43 (0.48, 4.25)
Moderate	<=50 kg >50 kg			
Severe	<=50 kg >50 kg			
Death	<=50 kg >50 kg			
Serious adverse event	<=50 kg >50 kg			

Notes: ETN = Etanercept; IXEQ4W = Ixekizumab; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; PBO = Placebo.

See complete footnote on last page of the output.

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

Summary of Adverse Events

By Demographic, Geographic Region, Baseline Disease Severity, Previous Psoriasis Therapy, Duration of Disease Subgroup and MedDRA Preferred Term by Decreasing Frequency within System Organ Class
 Safety Population - Etanercept Approved Countries (per Protocol Addendum (2))
 I1F-MC-RHCD-Addendum(2) - Double-Blind Treatment Period

Page 44 of 181
 12:03 09JAN2020
 PDPM

Subgroup: Weight

Category	Subgroup	Odds Ratio (95% CI)[4]		
		ETN vs. PBO	IXEQ4W vs. PBO	IXEQ4W vs. ETN
Ns	<=50 kg >50 kg			
Treatment-emergent adverse event (TEAE)	<=50 kg >50 kg	2.50 (0.16, 44.95) 2.10 (0.37, 14.89)	2.63 (0.19, 42.25) 2.52 (0.49, 16.97)	1.05 (0.10, 9.81) 1.20 (0.33, 4.52)
TEAE by severity [1]				
Mild	<=50 kg >50 kg	7.00 (0.29, 170.05) 1.33 (0.16, 16.81)	6.60 (0.29, 149.77) 2.10 (0.32, 23.57)	0.95 (0.10, 9.67) 1.58 (0.33, 8.53)
Moderate	<=50 kg >50 kg			
Severe	<=50 kg >50 kg			
Death	<=50 kg >50 kg			
Serious adverse event	<=50 kg >50 kg			

Notes: ETN = Etanercept; IXEQ4W = Ixekizumab; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; PBO = Placebo.

See complete footnote on last page of the output.

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

Summary of Adverse Events

By Demographic, Geographic Region, Baseline Disease Severity, Previous Psoriasis Therapy, Duration of Disease Subgroup and MedDRA Preferred Term by Decreasing Frequency within System Organ Class
 Safety Population - Etanercept Approved Countries (per Protocol Addendum (2))
 I1F-MC-RHCD-Addendum(2) - Double-Blind Treatment Period

Page 45 of 181
 12:03 09JAN2020
 PDPM

Subgroup: Weight

Category	Subgroup	Risk Difference (95% CI)		
		ETN vs. PBO	IXEQ4W vs. PBO	IXEQ4W vs. ETN
Ns	<=50 kg >50 kg			
Treatment-emergent adverse event (TEAE)	<=50 kg >50 kg	22.50 (-35.24, 71.60)	23.64 (-30.64, 68.30)	1.14 (-42.73, 45.81)
TEAE by severity [1]				
Mild	<=50 kg >50 kg	37.50 (-19.37, 75.51)	36.36 (-17.38, 70.23)	-1.14 (-45.81, 42.73)
Moderate	<=50 kg >50 kg			
Severe	<=50 kg >50 kg			
Death	<=50 kg >50 kg			
Serious adverse event	<=50 kg >50 kg			

Notes: ETN = Etanercept; IXEQ4W = Ixekizumab; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; PBO = Placebo.

See complete footnote on last page of the output.

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

Summary of Adverse Events

By Demographic, Geographic Region, Baseline Disease Severity, Previous Psoriasis Therapy, Duration of Disease Subgroup and MedDRA Preferred Term by Decreasing Frequency within System Organ Class Safety Population - Etanercept Approved Countries (per Protocol Addendum (2)) I1F-MC-RHCD-Addendum(2) - Double-Blind Treatment Period

Page 46 of 181
12:03 09JAN2020
PDPM

Subgroup: Weight

Category	Subgroup	PBO (N=19) n (%)	ETN (N=30) n (%)	IXEQ4W (N=38) n (%)	Total (N=87) n (%)
TEAE related to study treatment	<=50 kg	1 (20.0%)	1 (12.5%)	3 (27.3%)	5 (20.8%)
	>50 kg	0	2 (9.1%)	4 (14.8%)	6 (9.5%)
Discontinuation from study treatment due to adverse event(including death)	<=50 kg	1 (20.0%)	0	0	1 (4.2%)
	>50 kg	0	0	0	0
TEAE of special interest Hepatic	<=50 kg	0	0	0	0
	>50 kg	0	0	0	0
Cytopenias	<=50 kg	0	0	0	0
	>50 kg	0	0	0	0
Infections	<=50 kg	1 (20.0%)	1 (12.5%)	6 (54.5%)	8 (33.3%)
	>50 kg	2 (14.3%)	5 (22.7%)	7 (25.9%)	14 (22.2%)
Allergic Reactions/hypersensitivities	<=50 kg	0	0	2 (18.2%)	2 (8.3%)
	>50 kg	0	0	1 (3.7%)	1 (1.6%)
Potential Anaphylaxis	<=50 kg	0	0	0	0

Notes: ETN = Etanercept; IXEQ4W = Ixekizumab; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; PBO = Placebo.

See complete footnote on last page of the output.

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

Summary of Adverse Events

By Demographic, Geographic Region, Baseline Disease Severity, Previous Psoriasis Therapy, Duration of Disease Subgroup and MedDRA Preferred Term by Decreasing Frequency within System Organ Class Safety Population - Etanercept Approved Countries (per Protocol Addendum (2)) I1F-MC-RHCD-Addendum(2) - Double-Blind Treatment Period

Page 47 of 181
12:03 09JAN2020
PDPM

Subgroup: Weight

Category	Subgroup	p-values[2]		p-values[3]		
		Overall	Treatment* Subgroup	ETN vs. PBO	IXEQ4W vs. PBO	IXEQ4W vs. ETN
TEAE related to study treatment	<=50 kg					
	>50 kg					
Discontinuation from study treatment due to adverse event(including death)	<=50 kg					
	>50 kg					
TEAE of special interest	<=50 kg					
	>50 kg					
Hepatic	<=50 kg					
	>50 kg					
Cytopenias	<=50 kg					
	>50 kg					
Infections	<=50 kg	0.147	0.459	>0.999	0.308	0.147
	>50 kg	0.744		0.681	0.692	>0.999
Allergic Reactions/hypersensitivities	<=50 kg					
	>50 kg					
Potential Anaphylaxis	<=50 kg					

Notes: ETN = Etanercept; IXEQ4W = Ixekizumab; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; PBO = Placebo.

See complete footnote on last page of the output.

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

Summary of Adverse Events

By Demographic, Geographic Region, Baseline Disease Severity, Previous Psoriasis Therapy, Duration of Disease Subgroup and MedDRA Preferred Term by Decreasing Frequency within System Organ Class
 Safety Population - Etanercept Approved Countries (per Protocol Addendum (2))
 I1F-MC-RHCD-Addendum(2) - Double-Blind Treatment Period

Page 48 of 181
 12:03 09JAN2020
 PDPM

Subgroup: Weight

Category	Subgroup	Relative Risk (95% CI) [4]		
		ETN vs. PBO	IXEQ4W vs. PBO	IXEQ4W vs. ETN
TEAE related to study treatment	<=50 kg			
	>50 kg			
Discontinuation from study treatment due to adverse event(including death)	<=50 kg			
	>50 kg			
TEAE of special interest				
Hepatic	<=50 kg			
	>50 kg			
Cytopenias	<=50 kg			
	>50 kg			
Infections	<=50 kg	0.63 (0.05, 7.90)	2.73 (0.44, 17.07)	4.36 (0.65, 29.50)
	>50 kg	1.59 (0.36, 7.11)	1.81 (0.43, 7.60)	1.14 (0.42, 3.10)
Allergic Reactions/hypersensitivities	<=50 kg			
	>50 kg			
Potential Anaphylaxis	<=50 kg			

Notes: ETN = Etanercept; IXEQ4W = Ixekizumab; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; PBO = Placebo.

See complete footnote on last page of the output.

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

Summary of Adverse Events

By Demographic, Geographic Region, Baseline Disease Severity, Previous Psoriasis Therapy, Duration of Disease Subgroup and MedDRA Preferred Term by Decreasing Frequency within System Organ Class Safety Population - Etanercept Approved Countries (per Protocol Addendum (2)) I1F-MC-RHCD-Addendum(2) - Double-Blind Treatment Period

Page 49 of 181
12:03 09JAN2020
PDPM

Subgroup: Weight

		Odds Ratio (95% CI)[4]		
Category	Subgroup	ETN vs. PBO	IXEQ4W vs. PBO	IXEQ4W vs. ETN
TEAE related to study treatment	<=50 kg			
	>50 kg			
Discontinuation from study treatment due to adverse event(including death)	<=50 kg			
	>50 kg			
TEAE of special interest				
Hepatic	<=50 kg			
	>50 kg			
Cytopenias	<=50 kg			
	>50 kg			
Infections	<=50 kg	0.57 (0.01, 55.96)	4.80 (0.29, 274.99)	8.40 (0.60, 440.28)
	>50 kg	1.76 (0.23, 21.16)	2.10 (0.32, 23.57)	1.19 (0.27, 5.68)
Allergic Reactions/hypersensitivities	<=50 kg			
	>50 kg			
Potential Anaphylaxis	<=50 kg			

Notes: ETN = Etanercept; IXEQ4W = Ixekizumab; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; PBO = Placebo.

See complete footnote on last page of the output.

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

Summary of Adverse Events

By Demographic, Geographic Region, Baseline Disease Severity, Previous Psoriasis Therapy, Duration of Disease Subgroup and MedDRA Preferred Term by Decreasing Frequency within System Organ Class
 Safety Population - Etanercept Approved Countries (per Protocol Addendum (2))
 I1F-MC-RHCD-Addendum(2) - Double-Blind Treatment Period

Page 50 of 181
 12:03 09JAN2020
 PDPM

Subgroup: Weight

Category	Subgroup	Risk Difference (95% CI)		
		ETN vs. PBO	IXEQ4W vs. PBO	IXEQ4W vs. ETN
TEAE related to study treatment	<=50 kg			
	>50 kg			
Discontinuation from study treatment due to adverse event(including death)	<=50 kg			
	>50 kg			
TEAE of special interest Hepatic	<=50 kg			
	>50 kg			
Cytopenias	<=50 kg			
	>50 kg			
Infections	<=50 kg	-7.50 (-59.62, 41.02)	34.55 (-23.37, 72.53)	42.05 (-5.45, 75.54)
	>50 kg	8.44 (-21.47, 34.82)	11.64 (-19.43, 35.67)	3.20 (-22.84, 27.87)
Allergic Reactions/hypersensitivities	<=50 kg			
	>50 kg			
Potential Anaphylaxis	<=50 kg			

Notes: ETN = Etanercept; IXEQ4W = Ixekizumab; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; PBO = Placebo.

See complete footnote on last page of the output.

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

Summary of Adverse Events

By Demographic, Geographic Region, Baseline Disease Severity, Previous Psoriasis Therapy, Duration of Disease Subgroup and MedDRA Preferred Term by Decreasing Frequency within System Organ Class
 Safety Population - Etanercept Approved Countries (per Protocol Addendum (2))
 I1F-MC-RHCD-Addendum(2) - Double-Blind Treatment Period

Page 51 of 181
 12:03 09JAN2020
 PDPM

Subgroup: Weight

Category	Subgroup	PBO (N=19) n (%)	ETN (N=30) n (%)	IXEQ4W (N=38) n (%)	Total (N=87) n (%)
Potential Anaphylaxis	>50 kg	0	0	0	0
Non-anaphylaxis	<=50 kg	0	0	2 (18.2%)	2 (8.3%)
	>50 kg	0	0	1 (3.7%)	1 (1.6%)
Injection-site reactions	<=50 kg	0	0	0	0
	>50 kg	0	0	0	0
Malignancies	<=50 kg	0	0	0	0
	>50 kg	0	0	0	0
Depressions	<=50 kg	0	0	0	0
	>50 kg	0	0	0	0
Interstitial lung disease	<=50 kg	0	0	0	0
	>50 kg	0	0	0	0
Specific Inflammatory bowel disease - unadjudicated	<=50 kg	0	0	0	0
	>50 kg	0	0	0	0
Inflammatory bowel disease - confirmed by adjudication	<=50 kg	0	0	1 (9.1%)	1 (4.2%)

Notes: ETN = Etanercept; IXEQ4W = Ixekizumab; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; PBO = Placebo.

See complete footnote on last page of the output.

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

Summary of Adverse Events

By Demographic, Geographic Region, Baseline Disease Severity, Previous Psoriasis Therapy, Duration of Disease Subgroup and MedDRA Preferred Term by Decreasing Frequency within System Organ Class Safety Population - Etanercept Approved Countries (per Protocol Addendum (2)) I1F-MC-RHCD-Addendum(2) - Double-Blind Treatment Period

Page 52 of 181
12:03 09JAN2020
PDPM

Subgroup: Weight

Category	Subgroup	p-values[2]		p-values[2]		
		Overall	Treatment* Subgroup	ETN vs. PBO	IXEQ4W vs. PBO	IXEQ4W vs. ETN
Potential Anaphylaxis	>50 kg					
Non-anaphylaxis	<=50 kg >50 kg					
Injection-site reactions	<=50 kg >50 kg					
Malignancies	<=50 kg >50 kg					
Depressions	<=50 kg >50 kg					
Interstitial lung disease	<=50 kg >50 kg					
Specific Inflammatory bowel disease - unadjudicated	<=50 kg >50 kg					
Inflammatory bowel disease - confirmed by adjudication	<=50 kg					

Notes: ETN = Etanercept; IXEQ4W = Ixekizumab; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; PBO = Placebo.

See complete footnote on last page of the output.

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

Summary of Adverse Events

By Demographic, Geographic Region, Baseline Disease Severity, Previous Psoriasis Therapy, Duration of Disease Subgroup and MedDRA Preferred Term by Decreasing Frequency within System Organ Class Safety Population - Etanercept Approved Countries (per Protocol Addendum (2)) I1F-MC-RHCD-Addendum(2) - Double-Blind Treatment Period

Page 53 of 181
12:03 09JAN2020
PDPM

Subgroup: Weight

Category	Subgroup	Relative Risk (95% CI) [4]		
		ETN vs. PBO	IXEQ4W vs. PBO	IXEQ4W vs. ETN
Potential Anaphylaxis	>50 kg			
Non-anaphylaxis	<=50 kg >50 kg			
Injection-site reactions	<=50 kg >50 kg			
Malignancies	<=50 kg >50 kg			
Depressions	<=50 kg >50 kg			
Interstitial lung disease	<=50 kg >50 kg			
Specific Inflammatory bowel disease - unadjudicated	<=50 kg >50 kg			
Inflammatory bowel disease - confirmed by adjudication	<=50 kg			

Notes: ETN = Etanercept; IXEQ4W = Ixekizumab; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; PBO = Placebo.

See complete footnote on last page of the output.

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

Summary of Adverse Events

By Demographic, Geographic Region, Baseline Disease Severity, Previous Psoriasis Therapy, Duration of Disease Subgroup and MedDRA Preferred Term by Decreasing Frequency within System Organ Class Safety Population - Etanercept Approved Countries (per Protocol Addendum (2)) I1F-MC-RHCD-Addendum(2) - Double-Blind Treatment Period

Page 54 of 181
12:03 09JAN2020
PDPM

Subgroup: Weight

Category	Subgroup	Odds Ratio (95% CI)[4]		
		ETN vs. PBO	IXEQ4W vs. PBO	IXEQ4W vs. ETN
Potential Anaphylaxis	>50 kg			
Non-anaphylaxis	<=50 kg >50 kg			
Injection-site reactions	<=50 kg >50 kg			
Malignancies	<=50 kg >50 kg			
Depressions	<=50 kg >50 kg			
Interstitial lung disease	<=50 kg >50 kg			
Specific Inflammatory bowel disease - unadjudicated	<=50 kg >50 kg			
Inflammatory bowel disease - confirmed by adjudication	<=50 kg			

Notes: ETN = Etanercept; IXEQ4W = Ixekizumab; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; PBO = Placebo.

See complete footnote on last page of the output.

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

Summary of Adverse Events

By Demographic, Geographic Region, Baseline Disease Severity, Previous Psoriasis Therapy, Duration of Disease Subgroup and MedDRA Preferred Term by Decreasing Frequency within System Organ Class
 Safety Population - Etanercept Approved Countries (per Protocol Addendum (2))
 I1F-MC-RHCD-Addendum(2) - Double-Blind Treatment Period

Page 55 of 181
 12:03 09JAN2020
 PDPM

Subgroup: Weight

Category	Subgroup	Risk Difference (95% CI)		
		ETN vs. PBO	IXEQ4W vs. PBO	IXEQ4W vs. ETN
Potential Anaphylaxis	>50 kg			
Non-anaphylaxis	<=50 kg >50 kg			
Injection-site reactions	<=50 kg >50 kg			
Malignancies	<=50 kg >50 kg			
Depressions	<=50 kg >50 kg			
Interstitial lung disease	<=50 kg >50 kg			
Specific Inflammatory bowel disease - unadjudicated	<=50 kg >50 kg			
Inflammatory bowel disease - confirmed by adjudication	<=50 kg			

Notes: ETN = Etanercept; IXEQ4W = Ixekizumab; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; PBO = Placebo.

See complete footnote on last page of the output.

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

Summary of Adverse Events

By Demographic, Geographic Region, Baseline Disease Severity, Previous Psoriasis Therapy, Duration of Disease Subgroup and MedDRA Preferred Term by Decreasing Frequency within System Organ Class
 Safety Population - Etanercept Approved Countries (per Protocol Addendum (2))
 I1F-MC-RHCD-Addendum(2) - Double-Blind Treatment Period

Page 56 of 181
 12:03 09JAN2020
 PDPM

Subgroup: Weight

Category	Subgroup	PBO (N=19) n (%)	ETN (N=30) n (%)	IXEQ4W (N=38) n (%)	Total (N=87) n (%)
Inflammatory bowel disease - confirmed by adjudication	>50 kg	0	0	0	0

Notes: ETN = Etanercept; IXEQ4W = Ixekizumab; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; PBO = Placebo.

See complete footnote on last page of the output.

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

Summary of Adverse Events

By Demographic, Geographic Region, Baseline Disease Severity, Previous Psoriasis Therapy, Duration of Disease Subgroup and MedDRA Preferred Term by Decreasing Frequency within System Organ Class
 Safety Population - Etanercept Approved Countries (per Protocol Addendum (2))
 I1F-MC-RHCD-Addendum(2) - Double-Blind Treatment Period

Page 57 of 181
 12:03 09JAN2020
 PDPM

Subgroup: Weight

Category	Subgroup	p-values[2]		p-values[2]		
		Overall	Treatment* Subgroup	ETN vs. PBO	IXEQ4W vs. PBO	IXEQ4W vs. ETN

Inflammatory bowel disease - >50 kg
 confirmed by adjudication

Notes: ETN = Etanercept; IXEQ4W = Ixekizumab; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; PBO = Placebo.

See complete footnote on last page of the output.

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

Summary of Adverse Events

By Demographic, Geographic Region, Baseline Disease Severity, Previous Psoriasis Therapy, Duration of Disease Subgroup and MedDRA Preferred Term by Decreasing Frequency within System Organ Class
 Safety Population - Etanercept Approved Countries (per Protocol Addendum (2))
 I1F-MC-RHCD-Addendum(2) - Double-Blind Treatment Period

Page 58 of 181
 12:03 09JAN2020
 PDPM

Subgroup: Weight

		Relative Risk (95% CI) [4]		
Category	Subgroup	ETN vs. PBO	IXEQ4W vs. PBO	IXEQ4W vs. ETN
Inflammatory bowel disease - >50 kg confirmed by adjudication				

Notes: ETN = Etanercept; IXEQ4W = Ixekizumab; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; PBO = Placebo.

See complete footnote on last page of the output.

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

Summary of Adverse Events

By Demographic, Geographic Region, Baseline Disease Severity, Previous Psoriasis Therapy, Duration of Disease Subgroup and MedDRA Preferred Term by Decreasing Frequency within System Organ Class
 Safety Population - Etanercept Approved Countries (per Protocol Addendum (2))
 I1F-MC-RHCD-Addendum(2) - Double-Blind Treatment Period

Page 59 of 181
 12:03 09JAN2020
 PDPM

Subgroup: Weight

		Odds Ratio (95% CI)[4]		
Category	Subgroup	ETN vs. PBO	IXEQ4W vs. PBO	IXEQ4W vs. ETN
Inflammatory bowel disease - >50 kg confirmed by adjudication				

Notes: ETN = Etanercept; IXEQ4W = Ixekizumab; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; PBO = Placebo.

See complete footnote on last page of the output.

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

Summary of Adverse Events

By Demographic, Geographic Region, Baseline Disease Severity, Previous Psoriasis Therapy, Duration of Disease Subgroup and MedDRA Preferred Term by Decreasing Frequency within System Organ Class
 Safety Population - Etanercept Approved Countries (per Protocol Addendum (2))
 I1F-MC-RHCD-Addendum(2) - Double-Blind Treatment Period

Page 60 of 181
 12:03 09JAN2020
 PDPM

Subgroup: Weight

Category	Subgroup	Risk Difference (95% CI)		
		ETN vs. PBO	IXEQ4W vs. PBO	IXEQ4W vs. ETN
Inflammatory bowel disease - >50 kg confirmed by adjudication				

Notes: ETN = Etanercept; IXEQ4W = Ixekizumab; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; PBO = Placebo.

See complete footnote on last page of the output.

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

Summary of Adverse Events

By Demographic, Geographic Region, Baseline Disease Severity, Previous Psoriasis Therapy, Duration of Disease Subgroup and MedDRA Preferred Term by Decreasing Frequency within System Organ Class
 Safety Population - Etanercept Approved Countries (per Protocol Addendum (2))
 I1F-MC-RHCD-Addendum(2) - Double-Blind Treatment Period

Page 61 of 181
 12:03 09JAN2020
 PDPM

Subgroup: Ethnicity

Category	Subgroup	PBO (N=19) n (%)	ETN (N=30) n (%)	IXEQ4W (N=38) n (%)	Total (N=87) n (%)
Ns	Hispanic or Latino	4	7	6	17
	Not Hispanic or Latino	15	23	30	68
Treatment-emergent adverse event (TEAE)	Hispanic or Latino	0	5 (71.4%)	2 (33.3%)	7 (41.2%)
	Not Hispanic or Latino	5 (33.3%)	8 (34.8%)	15 (50.0%)	28 (41.2%)
TEAE by severity [1] Mild	Hispanic or Latino	0	4 (57.1%)	2 (33.3%)	6 (35.3%)
	Not Hispanic or Latino	2 (13.3%)	3 (13.0%)	8 (26.7%)	13 (19.1%)
Moderate	Hispanic or Latino	0	1 (14.3%)	0	1 (5.9%)
	Not Hispanic or Latino	3 (20.0%)	3 (13.0%)	7 (23.3%)	13 (19.1%)
Severe	Hispanic or Latino	0	0	0	0
	Not Hispanic or Latino	0	2 (8.7%)	0	2 (2.9%)
Death	Hispanic or Latino	0	0	0	0
	Not Hispanic or Latino	0	0	0	0
Serious adverse event	Hispanic or Latino	0	0	0	0
	Not Hispanic or Latino	0	1 (4.3%)	1 (3.3%)	2 (2.9%)

Notes: ETN = Etanercept; IXEQ4W = Ixekizumab; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; PBO = Placebo.

See complete footnote on last page of the output.

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

Summary of Adverse Events

By Demographic, Geographic Region, Baseline Disease Severity, Previous Psoriasis Therapy, Duration of Disease Subgroup and MedDRA Preferred Term by Decreasing Frequency within System Organ Class
 Safety Population - Etanercept Approved Countries (per Protocol Addendum (2))
 I1F-MC-RHCD-Addendum(2) - Double-Blind Treatment Period

Page 62 of 181
 12:03 09JAN2020
 PDPM

Subgroup: Ethnicity

Category	Subgroup	p-values[2]		p-values[2]		
		Overall	Treatment* Subgroup	ETN vs. PBO	IXEQ4W vs. PBO	IXEQ4W vs. ETN
Ns	Hispanic or Latino Not Hispanic or Latino					
Treatment-emergent adverse event (TEAE)	Hispanic or Latino	0.069	0.185	0.061	0.467	0.286
	Not Hispanic or Latino	0.487		>0.999	0.352	0.402
TEAE by severity [1]						
Mild	Hispanic or Latino	0.248	0.327	0.194	0.467	0.592
	Not Hispanic or Latino	0.446		>0.999	0.456	0.313
Moderate	Hispanic or Latino Not Hispanic or Latino					
Severe	Hispanic or Latino Not Hispanic or Latino					
Death	Hispanic or Latino Not Hispanic or Latino					
Serious adverse event	Hispanic or Latino Not Hispanic or Latino					

Notes: ETN = Etanercept; IXEQ4W = Ixekizumab; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; PBO = Placebo.

See complete footnote on last page of the output.

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

Summary of Adverse Events

By Demographic, Geographic Region, Baseline Disease Severity, Previous Psoriasis Therapy, Duration of Disease Subgroup and MedDRA Preferred Term by Decreasing Frequency within System Organ Class Safety Population - Etanercept Approved Countries (per Protocol Addendum (2)) I1F-MC-RHCD-Addendum(2) - Double-Blind Treatment Period

Page 63 of 181
12:03 09JAN2020
PDPM

Subgroup: Ethnicity

Category	Subgroup	Relative Risk (95% CI) [4]		
		ETN vs. PBO	IXEQ4W vs. PBO	IXEQ4W vs. ETN
Ns	Hispanic or Latino Not Hispanic or Latino			
Treatment-emergent adverse event (TEAE)	Hispanic or Latino	6.60 (0.47, 93.29)	3.46 (0.21, 56.26)	0.47 (0.14, 1.59)
	Not Hispanic or Latino	1.04 (0.42, 2.59)	1.50 (0.67, 3.34)	1.44 (0.74, 2.79)
TEAE by severity [1]				
Mild	Hispanic or Latino	5.40 (0.37, 78.59)	3.46 (0.21, 56.26)	0.58 (0.16, 2.14)
	Not Hispanic or Latino	0.98 (0.18, 5.18)	2.00 (0.48, 8.28)	2.04 (0.61, 6.86)
Moderate	Hispanic or Latino Not Hispanic or Latino			
Severe	Hispanic or Latino Not Hispanic or Latino			
Death	Hispanic or Latino Not Hispanic or Latino			
Serious adverse event	Hispanic or Latino Not Hispanic or Latino			

Notes: ETN = Etanercept; IXEQ4W = Ixekizumab; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; PBO = Placebo.

See complete footnote on last page of the output.

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

Summary of Adverse Events

By Demographic, Geographic Region, Baseline Disease Severity, Previous Psoriasis Therapy, Duration of Disease Subgroup and MedDRA Preferred Term by Decreasing Frequency within System Organ Class Safety Population - Etanercept Approved Countries (per Protocol Addendum (2)) I1F-MC-RHCD-Addendum(2) - Double-Blind Treatment Period

Page 64 of 181
12:03 09JAN2020
PDPM

Subgroup: Ethnicity

Category	Subgroup	Odds Ratio (95% CI)[4]		
		ETN vs. PBO	IXEQ4W vs. PBO	IXEQ4W vs. ETN
Ns	Hispanic or Latino Not Hispanic or Latino			
Treatment-emergent adverse event (TEAE)	Hispanic or Latino	19.80 (0.74, 527.26)	5.00 (0.18, 136.32)	0.20 (0.01, 3.24)
	Not Hispanic or Latino	1.07 (0.22, 5.43)	2.00 (0.47, 9.24)	1.88 (0.54, 6.71)
TEAE by severity [1]				
Mild	Hispanic or Latino	11.57 (0.45, 295.01)	5.00 (0.18, 136.32)	0.38 (0.02, 5.51)
	Not Hispanic or Latino	0.98 (0.10, 13.18)	2.36 (0.38, 25.73)	2.42 (0.48, 15.90)
Moderate	Hispanic or Latino Not Hispanic or Latino			
Severe	Hispanic or Latino Not Hispanic or Latino			
Death	Hispanic or Latino Not Hispanic or Latino			
Serious adverse event	Hispanic or Latino Not Hispanic or Latino			

Notes: ETN = Etanercept; IXEQ4W = Ixekizumab; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; PBO = Placebo.

See complete footnote on last page of the output.

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

Summary of Adverse Events

By Demographic, Geographic Region, Baseline Disease Severity, Previous Psoriasis Therapy, Duration of Disease Subgroup and MedDRA Preferred Term by Decreasing Frequency within System Organ Class Safety Population - Etanercept Approved Countries (per Protocol Addendum (2)) I1F-MC-RHCD-Addendum(2) - Double-Blind Treatment Period

Page 65 of 181
12:03 09JAN2020
PDPM

Subgroup: Ethnicity

Category	Subgroup	Risk Difference (95% CI)		
		ETN vs. PBO	IXEQ4W vs. PBO	IXEQ4W vs. ETN
Ns	Hispanic or Latino Not Hispanic or Latino			
Treatment-emergent adverse event (TEAE)	Hispanic or Latino	71.43 (5.80, 96.33)	33.33 (-33.52, 77.74)	-38.10 (-80.47, 23.35)
	Not Hispanic or Latino	1.45 (-30.53, 31.80)	16.67 (-15.91, 44.49)	15.22 (-12.36, 40.79)
TEAE by severity [1]				
Mild	Hispanic or Latino	57.14 (-10.14, 90.10)	33.33 (-33.52, 77.74)	-23.81 (-71.34, 33.95)
	Not Hispanic or Latino	-0.29 (-29.50, 23.56)	13.33 (-16.18, 35.93)	13.62 (-11.02, 35.77)
Moderate	Hispanic or Latino Not Hispanic or Latino			
Severe	Hispanic or Latino Not Hispanic or Latino			
Death	Hispanic or Latino Not Hispanic or Latino			
Serious adverse event	Hispanic or Latino Not Hispanic or Latino			

Notes: ETN = Etanercept; IXEQ4W = Ixekizumab; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; PBO = Placebo.

See complete footnote on last page of the output.

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

Summary of Adverse Events

By Demographic, Geographic Region, Baseline Disease Severity, Previous Psoriasis Therapy, Duration of Disease Subgroup and MedDRA Preferred Term by Decreasing Frequency within System Organ Class Safety Population - Etanercept Approved Countries (per Protocol Addendum (2)) I1F-MC-RHCD-Addendum(2) - Double-Blind Treatment Period

Page 66 of 181
12:03 09JAN2020
PDPM

Subgroup: Ethnicity

Category	Subgroup	PBO (N=19) n (%)	ETN (N=30) n (%)	IXEQ4W (N=38) n (%)	Total (N=87) n (%)
TEAE related to study treatment	Hispanic or Latino	0	0	1 (16.7%)	1 (5.9%)
	Not Hispanic or Latino	1 (6.7%)	3 (13.0%)	6 (20.0%)	10 (14.7%)
Discontinuation from study treatment due to adverse event(including death)	Hispanic or Latino	0	0	0	0
	Not Hispanic or Latino	1 (6.7%)	0	0	1 (1.5%)
TEAE of special interest Hepatic	Hispanic or Latino	0	0	0	0
	Not Hispanic or Latino	0	0	0	0
Cytopenias	Hispanic or Latino	0	0	0	0
	Not Hispanic or Latino	0	0	0	0
Infections	Hispanic or Latino	0	2 (28.6%)	2 (33.3%)	4 (23.5%)
	Not Hispanic or Latino	3 (20.0%)	4 (17.4%)	11 (36.7%)	18 (26.5%)
Allergic Reactions/hypersensitivities	Hispanic or Latino	0	0	0	0
	Not Hispanic or Latino	0	0	3 (10.0%)	3 (4.4%)
Potential Anaphylaxis	Hispanic or Latino	0	0	0	0

Notes: ETN = Etanercept; IXEQ4W = Ixekizumab; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; PBO = Placebo.

See complete footnote on last page of the output.

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

Summary of Adverse Events

By Demographic, Geographic Region, Baseline Disease Severity, Previous Psoriasis Therapy, Duration of Disease Subgroup and MedDRA Preferred Term by Decreasing Frequency within System Organ Class Safety Population - Etanercept Approved Countries (per Protocol Addendum (2)) I1F-MC-RHCD-Addendum(2) - Double-Blind Treatment Period

Page 67 of 181
12:03 09JAN2020
PDPM

Subgroup: Ethnicity

Category	Subgroup	p-values[2]		p-values[3]		
		Overall	Treatment* Subgroup	ETN vs. PBO	IXEQ4W vs. PBO	IXEQ4W vs. ETN
TEAE related to study treatment	Hispanic or Latino					
	Not Hispanic or Latino					
Discontinuation from study treatment due to adverse event(including death)	Hispanic or Latino					
	Not Hispanic or Latino					
TEAE of special interest Hepatic	Hispanic or Latino					
	Not Hispanic or Latino					
Cytopenias	Hispanic or Latino					
	Not Hispanic or Latino					
Infections	Hispanic or Latino	0.612	0.702	0.491	0.467	>0.999
	Not Hispanic or Latino	0.272		>0.999	0.321	0.140
Allergic Reactions/hypersensitivities	Hispanic or Latino					
	Not Hispanic or Latino					
Potential Anaphylaxis	Hispanic or Latino					

Notes: ETN = Etanercept; IXEQ4W = Ixekizumab; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; PBO = Placebo.

See complete footnote on last page of the output.

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

Summary of Adverse Events

By Demographic, Geographic Region, Baseline Disease Severity, Previous Psoriasis Therapy, Duration of Disease Subgroup and MedDRA Preferred Term by Decreasing Frequency within System Organ Class Safety Population - Etanercept Approved Countries (per Protocol Addendum (2)) I1F-MC-RHCD-Addendum(2) - Double-Blind Treatment Period

Page 68 of 181
12:03 09JAN2020
PDPM

Subgroup: Ethnicity

Category	Subgroup	Relative Risk (95% CI) [4]		
		ETN vs. PBO	IXEQ4W vs. PBO	IXEQ4W vs. ETN
TEAE related to study treatment	Hispanic or Latino			
	Not Hispanic or Latino			
Discontinuation from study treatment due to adverse event(including death)	Hispanic or Latino			
	Not Hispanic or Latino			
TEAE of special interest Hepatic	Hispanic or Latino			
	Not Hispanic or Latino			
Cytopenias	Hispanic or Latino			
	Not Hispanic or Latino			
Infections	Hispanic or Latino	3.00 (0.18, 49.45)	3.46 (0.21, 56.26)	1.17 (0.23, 5.95)
	Not Hispanic or Latino	0.87 (0.23, 3.35)	1.83 (0.60, 5.60)	2.11 (0.77, 5.77)
Allergic Reactions/hypersensitivities	Hispanic or Latino			
	Not Hispanic or Latino			
Potential Anaphylaxis	Hispanic or Latino			

Notes: ETN = Etanercept; IXEQ4W = Ixekizumab; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; PBO = Placebo.

See complete footnote on last page of the output.

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

Summary of Adverse Events

By Demographic, Geographic Region, Baseline Disease Severity, Previous Psoriasis Therapy, Duration of Disease Subgroup and MedDRA Preferred Term by Decreasing Frequency within System Organ Class Safety Population - Etanercept Approved Countries (per Protocol Addendum (2)) I1F-MC-RHCD-Addendum(2) - Double-Blind Treatment Period

Page 69 of 181
12:03 09JAN2020
PDPM

Subgroup: Ethnicity

Category	Subgroup	Odds Ratio (95% CI)[4]		
		ETN vs. PBO	IXEQ4W vs. PBO	IXEQ4W vs. ETN
TEAE related to study treatment	Hispanic or Latino			
	Not Hispanic or Latino			
Discontinuation from study treatment due to adverse event(including death)	Hispanic or Latino			
	Not Hispanic or Latino			
TEAE of special interest Hepatic	Hispanic or Latino			
	Not Hispanic or Latino			
Cytopenias	Hispanic or Latino			
	Not Hispanic or Latino			
Infections	Hispanic or Latino	4.09 (0.15, 108.94)	5.00 (0.18, 136.32)	1.25 (0.06, 24.71)
	Not Hispanic or Latino	0.84 (0.12, 6.81)	2.32 (0.46, 15.31)	2.75 (0.65, 13.75)
Allergic Reactions/hypersensitivities	Hispanic or Latino			
	Not Hispanic or Latino			
Potential Anaphylaxis	Hispanic or Latino			

Notes: ETN = Etanercept; IXEQ4W = Ixekizumab; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; PBO = Placebo.

See complete footnote on last page of the output.

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

Summary of Adverse Events

Page 70 of 181
12:03 09JAN2020
PDPM

By Demographic, Geographic Region, Baseline Disease Severity, Previous Psoriasis Therapy, Duration of Disease Subgroup and MedDRA Preferred Term by Decreasing Frequency within System Organ Class
Safety Population - Etanercept Approved Countries (per Protocol Addendum (2))
I1F-MC-RHCD-Addendum(2) - Double-Blind Treatment Period

Subgroup: Ethnicity

Category	Subgroup	Risk Difference (95% CI)		
		ETN vs. PBO	IXEQ4W vs. PBO	IXEQ4W vs. ETN
TEAE related to study treatment	Hispanic or Latino			
	Not Hispanic or Latino			
Discontinuation from study treatment due to adverse event(including death)	Hispanic or Latino			
	Not Hispanic or Latino			
TEAE of special interest Hepatic	Hispanic or Latino			
	Not Hispanic or Latino			
Cytopenias	Hispanic or Latino			
	Not Hispanic or Latino			
Infections	Hispanic or Latino	28.57 (-35.30, 70.96)	33.33 (-33.52, 77.74)	4.76 (-47.69, 56.02)
	Not Hispanic or Latino	-2.61 (-32.55, 24.52)	16.67 (-13.96, 41.81)	19.28 (-7.25, 42.57)
Allergic Reactions/hypersensitivities	Hispanic or Latino			
	Not Hispanic or Latino			
Potential Anaphylaxis	Hispanic or Latino			

Notes: ETN = Etanercept; IXEQ4W = Ixekizumab; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; PBO = Placebo.

See complete footnote on last page of the output.

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

Summary of Adverse Events

By Demographic, Geographic Region, Baseline Disease Severity, Previous Psoriasis Therapy, Duration of Disease Subgroup and MedDRA Preferred Term by Decreasing Frequency within System Organ Class
 Safety Population - Etanercept Approved Countries (per Protocol Addendum (2))
 I1F-MC-RHCD-Addendum(2) - Double-Blind Treatment Period

Page 71 of 181
 12:03 09JAN2020
 PDPM

Subgroup: Ethnicity

Category	Subgroup	PBO (N=19) n (%)	ETN (N=30) n (%)	IXEQ4W (N=38) n (%)	Total (N=87) n (%)
Potential Anaphylaxis	Not Hispanic or Latino	0	0	0	0
Non-anaphylaxis	Hispanic or Latino	0	0	0	0
	Not Hispanic or Latino	0	0	3 (10.0%)	3 (4.4%)
Injection-site reactions	Hispanic or Latino	0	0	0	0
	Not Hispanic or Latino	0	0	0	0
Malignancies	Hispanic or Latino	0	0	0	0
	Not Hispanic or Latino	0	0	0	0
Depressions	Hispanic or Latino	0	0	0	0
	Not Hispanic or Latino	0	0	0	0
Interstitial lung disease	Hispanic or Latino	0	0	0	0
	Not Hispanic or Latino	0	0	0	0
Specific Inflammatory bowel disease - unadjudicated	Hispanic or Latino	0	0	0	0
	Not Hispanic or Latino	0	0	0	0
Inflammatory bowel disease - confirmed by adjudication	Hispanic or Latino	0	0	0	0

Notes: ETN = Etanercept; IXEQ4W = Ixekizumab; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; PBO = Placebo.

See complete footnote on last page of the output.

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

Summary of Adverse Events

By Demographic, Geographic Region, Baseline Disease Severity, Previous Psoriasis Therapy, Duration of Disease Subgroup and MedDRA Preferred Term by Decreasing Frequency within System Organ Class Safety Population - Etanercept Approved Countries (per Protocol Addendum (2)) I1F-MC-RHCD-Addendum(2) - Double-Blind Treatment Period

Page 72 of 181
12:03 09JAN2020
PDPM

Subgroup: Ethnicity

Category	Subgroup	p-values[2]		p-values[2]		
		Overall	Treatment* Subgroup	ETN vs. PBO	IXEQ4W vs. PBO	IXEQ4W vs. ETN
Potential Anaphylaxis	Not Hispanic or Latino					
Non-anaphylaxis	Hispanic or Latino					
	Not Hispanic or Latino					
Injection-site reactions	Hispanic or Latino					
	Not Hispanic or Latino					
Malignancies	Hispanic or Latino					
	Not Hispanic or Latino					
Depressions	Hispanic or Latino					
	Not Hispanic or Latino					
Interstitial lung disease	Hispanic or Latino					
	Not Hispanic or Latino					
Specific Inflammatory bowel disease - unadjudicated	Hispanic or Latino					
	Not Hispanic or Latino					
Inflammatory bowel disease - confirmed by adjudication	Hispanic or Latino					

Notes: ETN = Etanercept; IXEQ4W = Ixekizumab; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; PBO = Placebo.

See complete footnote on last page of the output.

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

Summary of Adverse Events

By Demographic, Geographic Region, Baseline Disease Severity, Previous Psoriasis Therapy, Duration of Disease Subgroup and MedDRA Preferred Term by Decreasing Frequency within System Organ Class Safety Population - Etanercept Approved Countries (per Protocol Addendum (2)) I1F-MC-RHCD-Addendum(2) - Double-Blind Treatment Period

Page 73 of 181
12:03 09JAN2020
PDPM

Subgroup: Ethnicity

Category	Subgroup	Relative Risk (95% CI) [4]		
		ETN vs. PBO	IXEQ4W vs. PBO	IXEQ4W vs. ETN
Potential Anaphylaxis	Not Hispanic or Latino			
Non-anaphylaxis	Hispanic or Latino			
	Not Hispanic or Latino			
Injection-site reactions	Hispanic or Latino			
	Not Hispanic or Latino			
Malignancies	Hispanic or Latino			
	Not Hispanic or Latino			
Depressions	Hispanic or Latino			
	Not Hispanic or Latino			
Interstitial lung disease	Hispanic or Latino			
	Not Hispanic or Latino			
Specific Inflammatory bowel disease - unadjudicated	Hispanic or Latino			
	Not Hispanic or Latino			
Inflammatory bowel disease - confirmed by adjudication	Hispanic or Latino			

Notes: ETN = Etanercept; IXEQ4W = Ixekizumab; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; PBO = Placebo.

See complete footnote on last page of the output.

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

Summary of Adverse Events

By Demographic, Geographic Region, Baseline Disease Severity, Previous Psoriasis Therapy, Duration of Disease Subgroup and MedDRA Preferred Term by Decreasing Frequency within System Organ Class Safety Population - Etanercept Approved Countries (per Protocol Addendum (2)) I1F-MC-RHCD-Addendum(2) - Double-Blind Treatment Period

Page 74 of 181
12:03 09JAN2020
PDPM

Subgroup: Ethnicity

Category	Subgroup	Odds Ratio (95% CI)[4]		
		ETN vs. PBO	IXEQ4W vs. PBO	IXEQ4W vs. ETN
Potential Anaphylaxis	Not Hispanic or Latino			
Non-anaphylaxis	Hispanic or Latino			
	Not Hispanic or Latino			
Injection-site reactions	Hispanic or Latino			
	Not Hispanic or Latino			
Malignancies	Hispanic or Latino			
	Not Hispanic or Latino			
Depressions	Hispanic or Latino			
	Not Hispanic or Latino			
Interstitial lung disease	Hispanic or Latino			
	Not Hispanic or Latino			
Specific Inflammatory bowel disease - unadjudicated	Hispanic or Latino			
	Not Hispanic or Latino			
Inflammatory bowel disease - confirmed by adjudication	Hispanic or Latino			

Notes: ETN = Etanercept; IXEQ4W = Ixekizumab; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; PBO = Placebo.

See complete footnote on last page of the output.

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

Summary of Adverse Events

By Demographic, Geographic Region, Baseline Disease Severity, Previous Psoriasis Therapy, Duration of Disease Subgroup and MedDRA Preferred Term by Decreasing Frequency within System Organ Class Safety Population - Etanercept Approved Countries (per Protocol Addendum (2)) I1F-MC-RHCD-Addendum(2) - Double-Blind Treatment Period

Page 75 of 181
12:03 09JAN2020
PDPM

Subgroup: Ethnicity

Category	Subgroup	Risk Difference (95% CI)		
		ETN vs. PBO	IXEQ4W vs. PBO	IXEQ4W vs. ETN
Potential Anaphylaxis	Not Hispanic or Latino			
Non-anaphylaxis	Hispanic or Latino			
	Not Hispanic or Latino			
Injection-site reactions	Hispanic or Latino			
	Not Hispanic or Latino			
Malignancies	Hispanic or Latino			
	Not Hispanic or Latino			
Depressions	Hispanic or Latino			
	Not Hispanic or Latino			
Interstitial lung disease	Hispanic or Latino			
	Not Hispanic or Latino			
Specific Inflammatory bowel disease - unadjudicated	Hispanic or Latino			
	Not Hispanic or Latino			
Inflammatory bowel disease - confirmed by adjudication	Hispanic or Latino			

Notes: ETN = Etanercept; IXEQ4W = Ixekizumab; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; PBO = Placebo.

See complete footnote on last page of the output.

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

Summary of Adverse Events

By Demographic, Geographic Region, Baseline Disease Severity, Previous Psoriasis Therapy, Duration of Disease Subgroup and MedDRA Preferred Term by Decreasing Frequency within System Organ Class
 Safety Population - Etanercept Approved Countries (per Protocol Addendum (2))
 I1F-MC-RHCD-Addendum(2) - Double-Blind Treatment Period

Page 76 of 181
 12:03 09JAN2020
 PDPM

Subgroup: Ethnicity

Category	Subgroup	PBO (N=19) n (%)	ETN (N=30) n (%)	IXEQ4W (N=38) n (%)	Total (N=87) n (%)
Inflammatory bowel disease - confirmed by adjudication	Not Hispanic or Latino	0	0	1 (3.3%)	1 (1.5%)

Notes: ETN = Etanercept; IXEQ4W = Ixekizumab; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; PBO = Placebo.

See complete footnote on last page of the output.

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

Summary of Adverse Events

By Demographic, Geographic Region, Baseline Disease Severity, Previous Psoriasis Therapy, Duration of Disease Subgroup and MedDRA Preferred Term by Decreasing Frequency within System Organ Class
 Safety Population - Etanercept Approved Countries (per Protocol Addendum (2))
 I1F-MC-RHCD-Addendum(2) - Double-Blind Treatment Period

Page 77 of 181
 12:03 09JAN2020
 PDPM

Subgroup: Ethnicity

Category	Subgroup	p-values[2]		p-values[2]		
		Overall	Treatment* Subgroup	ETN vs. PBO	IXEQ4W vs. PBO	IXEQ4W vs. ETN

Inflammatory bowel disease - Not Hispanic or Latino confirmed by adjudication

Notes: ETN = Etanercept; IXEQ4W = Ixekizumab; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; PBO = Placebo.

See complete footnote on last page of the output.

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

Summary of Adverse Events

By Demographic, Geographic Region, Baseline Disease Severity, Previous Psoriasis Therapy, Duration of Disease Subgroup and MedDRA Preferred Term by Decreasing Frequency within System Organ Class
 Safety Population - Etanercept Approved Countries (per Protocol Addendum (2))
 I1F-MC-RHCD-Addendum(2) - Double-Blind Treatment Period

Page 78 of 181
 12:03 09JAN2020
 PDPM

Subgroup: Ethnicity

		Relative Risk (95% CI) [4]		
Category	Subgroup	ETN vs. PBO	IXEQ4W vs. PBO	IXEQ4W vs. ETN

Inflammatory bowel disease - Not Hispanic or Latino confirmed by adjudication

Notes: ETN = Etanercept; IXEQ4W = Ixekizumab; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; PBO = Placebo.

See complete footnote on last page of the output.

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

Summary of Adverse Events

By Demographic, Geographic Region, Baseline Disease Severity, Previous Psoriasis Therapy, Duration of Disease Subgroup and MedDRA Preferred Term by Decreasing Frequency within System Organ Class
 Safety Population - Etanercept Approved Countries (per Protocol Addendum (2))
 I1F-MC-RHCD-Addendum(2) - Double-Blind Treatment Period

Page 79 of 181
 12:03 09JAN2020
 PDPM

Subgroup: Ethnicity

		Odds Ratio (95% CI)[4]		
Category	Subgroup	ETN vs. PBO	IXEQ4W vs. PBO	IXEQ4W vs. ETN

Inflammatory bowel disease - Not Hispanic or Latino confirmed by adjudication

Notes: ETN = Etanercept; IXEQ4W = Ixekizumab; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; PBO = Placebo.

See complete footnote on last page of the output.

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

Summary of Adverse Events

By Demographic, Geographic Region, Baseline Disease Severity, Previous Psoriasis Therapy, Duration of Disease Subgroup and MedDRA Preferred Term by Decreasing Frequency within System Organ Class
 Safety Population - Etanercept Approved Countries (per Protocol Addendum (2))
 I1F-MC-RHCD-Addendum(2) - Double-Blind Treatment Period

Page 80 of 181
 12:03 09JAN2020
 PDPM

Subgroup: Ethnicity

		Risk Difference (95% CI)		
Category	Subgroup	ETN vs. PBO	IXEQ4W vs. PBO	IXEQ4W vs. ETN

Inflammatory bowel disease - Not Hispanic or Latino confirmed by adjudication

Notes: ETN = Etanercept; IXEQ4W = Ixekizumab; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; PBO = Placebo.

See complete footnote on last page of the output.

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

Summary of Adverse Events

By Demographic, Geographic Region, Baseline Disease Severity, Previous Psoriasis Therapy, Duration of Disease Subgroup and MedDRA Preferred Term by Decreasing Frequency within System Organ Class
 Safety Population - Etanercept Approved Countries (per Protocol Addendum (2))
 I1F-MC-RHCD-Addendum(2) - Double-Blind Treatment Period

Page 81 of 181
 12:03 09JAN2020
 PDPM

Subgroup: Geographic region

Category	Subgroup	PBO (N=19) n (%)	ETN (N=30) n (%)	IXEQ4W (N=38) n (%)	Total (N=87) n (%)
Ns	European Union	13	21	26	60
	Rest of the World	6	9	12	27
Treatment-emergent adverse event (TEAE)	European Union	5 (38.5%)	8 (38.1%)	15 (57.7%)	28 (46.7%)
	Rest of the World	0	5 (55.6%)	3 (25.0%)	8 (29.6%)
TEAE by severity [1] Mild	European Union	2 (15.4%)	3 (14.3%)	8 (30.8%)	13 (21.7%)
	Rest of the World	0	4 (44.4%)	3 (25.0%)	7 (25.9%)
Moderate	European Union	3 (23.1%)	3 (14.3%)	7 (26.9%)	13 (21.7%)
	Rest of the World	0	1 (11.1%)	0	1 (3.7%)
Severe	European Union	0	2 (9.5%)	0	2 (3.3%)
	Rest of the World	0	0	0	0
Death	European Union	0	0	0	0
	Rest of the World	0	0	0	0
Serious adverse event	European Union	0	1 (4.8%)	1 (3.8%)	2 (3.3%)
	Rest of the World	0	0	0	0

Notes: ETN = Etanercept; IXEQ4W = Ixekizumab; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; PBO = Placebo.

See complete footnote on last page of the output.

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

Summary of Adverse Events

By Demographic, Geographic Region, Baseline Disease Severity, Previous Psoriasis Therapy, Duration of Disease Subgroup and MedDRA Preferred Term by Decreasing Frequency within System Organ Class Safety Population - Etanercept Approved Countries (per Protocol Addendum (2)) I1F-MC-RHCD-Addendum(2) - Double-Blind Treatment Period

Page 82 of 181
12:03 09JAN2020
PDPM

Subgroup: Geographic region

Category	Subgroup	p-values[2]		p-values[2]		
		Overall	Treatment* Subgroup	ETN vs. PBO	IXEQ4W vs. PBO	IXEQ4W vs. ETN
Ns	European Union Rest of the World					
Treatment-emergent adverse event (TEAE)	European Union	0.336	0.128	>0.999	0.320	0.244
	Rest of the World	0.064		0.044*	0.515	0.203
TEAE by severity [1]						
Mild	European Union	0.368	0.257	>0.999	0.445	0.300
	Rest of the World	0.171		0.103	0.515	0.397
Moderate	European Union Rest of the World					
Severe	European Union Rest of the World					
Death	European Union Rest of the World					
Serious adverse event	European Union Rest of the World					

Notes: ETN = Etanercept; IXEQ4W = Ixekizumab; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; PBO = Placebo.

See complete footnote on last page of the output.

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

Summary of Adverse Events

By Demographic, Geographic Region, Baseline Disease Severity, Previous Psoriasis Therapy, Duration of Disease Subgroup and MedDRA Preferred Term by Decreasing Frequency within System Organ Class Safety Population - Etanercept Approved Countries (per Protocol Addendum (2)) I1F-MC-RHCD-Addendum(2) - Double-Blind Treatment Period

Page 83 of 181
12:03 09JAN2020
PDPM

Subgroup: Geographic region

Category	Subgroup	Relative Risk (95% CI) [4]		
		ETN vs. PBO	IXEQ4W vs. PBO	IXEQ4W vs. ETN
Ns	European Union Rest of the World			
Treatment-emergent adverse event (TEAE)	European Union	0.99 (0.41, 2.38)	1.50 (0.70, 3.21)	1.51 (0.80, 2.86)
	Rest of the World	7.53 (0.50, 113.99)	3.64 (0.22, 60.31)	0.45 (0.14, 1.41)
TEAE by severity [1]				
Mild	European Union	0.93 (0.18, 4.84)	2.00 (0.49, 8.10)	2.15 (0.65, 7.12)
	Rest of the World	6.16 (0.40, 95.95)	3.64 (0.22, 60.31)	0.56 (0.17, 1.91)
Moderate	European Union Rest of the World			
Severe	European Union Rest of the World			
Death	European Union Rest of the World			
Serious adverse event	European Union Rest of the World			

Notes: ETN = Etanercept; IXEQ4W = Ixekizumab; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; PBO = Placebo.

See complete footnote on last page of the output.

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

Summary of Adverse Events

By Demographic, Geographic Region, Baseline Disease Severity, Previous Psoriasis Therapy, Duration of Disease Subgroup and MedDRA Preferred Term by Decreasing Frequency within System Organ Class Safety Population - Etanercept Approved Countries (per Protocol Addendum (2)) I1F-MC-RHCD-Addendum(2) - Double-Blind Treatment Period

Page 84 of 181
12:03 09JAN2020
PDPM

Subgroup: Geographic region

Category	Subgroup	Odds Ratio (95% CI)[4]		
		ETN vs. PBO	IXEQ4W vs. PBO	IXEQ4W vs. ETN
Ns	European Union Rest of the World			
Treatment-emergent adverse event (TEAE)	European Union	0.98 (0.19, 5.29)	2.18 (0.46, 10.84)	2.22 (0.59, 8.47)
	Rest of the World	15.89 (0.69, 365.14)	4.79 (0.21, 109.19)	0.27 (0.03, 2.33)
TEAE by severity [1]				
Mild	European Union	0.92 (0.09, 12.64)	2.44 (0.37, 27.19)	2.67 (0.52, 17.77)
	Rest of the World	10.64 (0.46, 244.43)	4.79 (0.21, 109.19)	0.42 (0.04, 3.77)
Moderate	European Union Rest of the World			
Severe	European Union Rest of the World			
Death	European Union Rest of the World			
Serious adverse event	European Union Rest of the World			

Notes: ETN = Etanercept; IXEQ4W = Ixekizumab; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; PBO = Placebo.

See complete footnote on last page of the output.

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

Summary of Adverse Events

By Demographic, Geographic Region, Baseline Disease Severity, Previous Psoriasis Therapy, Duration of Disease Subgroup and MedDRA Preferred Term by Decreasing Frequency within System Organ Class Safety Population - Etanercept Approved Countries (per Protocol Addendum (2)) I1F-MC-RHCD-Addendum(2) - Double-Blind Treatment Period

Page 85 of 181
12:03 09JAN2020
PDPM

Subgroup: Geographic region

Category	Subgroup	Risk Difference (95% CI)		
		ETN vs. PBO	IXEQ4W vs. PBO	IXEQ4W vs. ETN
Ns	European Union Rest of the World			
Treatment-emergent adverse event (TEAE)	European Union	-0.37 (-34.94, 32.42)	19.23 (-15.38, 49.57)	19.60 (-9.99, 47.10)
	Rest of the World	55.56 (3.91, 86.30)	25.00 (-22.96, 57.19)	-30.56 (-67.43, 14.41)
TEAE by severity [1]				
Mild	European Union	-1.10 (-31.65, 25.82)	15.38 (-17.30, 40.79)	16.48 (-9.13, 40.52)
	Rest of the World	44.44 (-6.72, 78.80)	25.00 (-22.96, 57.19)	-19.44 (-60.01, 25.32)
Moderate	European Union Rest of the World			
Severe	European Union Rest of the World			
Death	European Union Rest of the World			
Serious adverse event	European Union Rest of the World			

Notes: ETN = Etanercept; IXEQ4W = Ixekizumab; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; PBO = Placebo.

See complete footnote on last page of the output.

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

Summary of Adverse Events

Page 86 of 181

By Demographic, Geographic Region, Baseline Disease Severity, Previous Psoriasis Therapy, Duration of Disease Subgroup and MedDRA Preferred Term by Decreasing Frequency within System Organ Class
 Safety Population - Etanercept Approved Countries (per Protocol Addendum (2))
 I1F-MC-RHCD-Addendum(2) - Double-Blind Treatment Period

12:03 09JAN2020
 PDPM

Subgroup: Geographic region

Category	Subgroup	PBO (N=19) n (%)	ETN (N=30) n (%)	IXEQ4W (N=38) n (%)	Total (N=87) n (%)
TEAE related to study treatment	European Union	1 (7.7%)	3 (14.3%)	5 (19.2%)	9 (15.0%)
	Rest of the World	0	0	2 (16.7%)	2 (7.4%)
Discontinuation from study treatment due to adverse event(including death)	European Union	1 (7.7%)	0	0	1 (1.7%)
	Rest of the World	0	0	0	0
TEAE of special interest Hepatic	European Union	0	0	0	0
	Rest of the World	0	0	0	0
Cytopenias	European Union	0	0	0	0
	Rest of the World	0	0	0	0
Infections	European Union	3 (23.1%)	4 (19.0%)	10 (38.5%)	17 (28.3%)
	Rest of the World	0	2 (22.2%)	3 (25.0%)	5 (18.5%)
Allergic Reactions/hypersensitivities	European Union	0	0	2 (7.7%)	2 (3.3%)
	Rest of the World	0	0	1 (8.3%)	1 (3.7%)
Potential Anaphylaxis	European Union	0	0	0	0

Notes: ETN = Etanercept; IXEQ4W = Ixekizumab; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; PBO = Placebo.

See complete footnote on last page of the output.

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

Summary of Adverse Events

Page 87 of 181
12:03 09JAN2020
PDPM

By Demographic, Geographic Region, Baseline Disease Severity, Previous Psoriasis Therapy, Duration of Disease Subgroup and MedDRA Preferred Term by Decreasing Frequency within System Organ Class
Safety Population - Etanercept Approved Countries (per Protocol Addendum (2))
I1F-MC-RHCD-Addendum(2) - Double-Blind Treatment Period

Subgroup: Geographic region

Category	Subgroup	p-values[2]		p-values[3]		
		Overall	Treatment* Subgroup	ETN vs. PBO	IXEQ4W vs. PBO	IXEQ4W vs. ETN
TEAE related to study treatment	European Union					
	Rest of the World					
Discontinuation from study treatment due to adverse event(including death)	European Union					
	Rest of the World					
TEAE of special interest Hepatic	European Union					
	Rest of the World					
Cytopenias	European Union					
	Rest of the World					
Infections	European Union	0.326	0.634	>0.999	0.477	0.205
	Rest of the World	0.566		0.486	0.515	>0.999
Allergic Reactions/hypersensitivities	European Union					
	Rest of the World					
Potential Anaphylaxis	European Union					

Notes: ETN = Etanercept; IXEQ4W = Ixekizumab; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; PBO = Placebo.

See complete footnote on last page of the output.

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

Summary of Adverse Events

Page 88 of 181

By Demographic, Geographic Region, Baseline Disease Severity, Previous Psoriasis Therapy, Duration of Disease Subgroup and MedDRA Preferred Term by Decreasing Frequency within System Organ Class
 Safety Population - Etanercept Approved Countries (per Protocol Addendum (2))
 I1F-MC-RHCD-Addendum(2) - Double-Blind Treatment Period

12:03 09JAN2020
 PDPM

Subgroup: Geographic region

		Relative Risk (95% CI) [4]		
Category	Subgroup	ETN vs. PBO	IXEQ4W vs. PBO	IXEQ4W vs. ETN
TEAE related to study treatment	European Union			
	Rest of the World			
Discontinuation from study treatment due to adverse event(including death)	European Union			
	Rest of the World			
TEAE of special interest Hepatic	European Union			
	Rest of the World			
Cytopenias	European Union			
	Rest of the World			
Infections	European Union	0.83 (0.22, 3.11)	1.67 (0.55, 5.03)	2.02 (0.74, 5.53)
	Rest of the World	3.42 (0.19, 60.20)	3.64 (0.22, 60.31)	1.13 (0.23, 5.39)
Allergic Reactions/hypersensitivities	European Union			
	Rest of the World			
Potential Anaphylaxis	European Union			

Notes: ETN = Etanercept; IXEQ4W = Ixekizumab; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; PBO = Placebo.

See complete footnote on last page of the output.

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

Summary of Adverse Events

Page 89 of 181

By Demographic, Geographic Region, Baseline Disease Severity, Previous Psoriasis Therapy, Duration of Disease Subgroup and MedDRA Preferred Term by Decreasing Frequency within System Organ Class
 Safety Population - Etanercept Approved Countries (per Protocol Addendum (2))
 I1F-MC-RHCD-Addendum(2) - Double-Blind Treatment Period

12:03 09JAN2020
 PDPM

Subgroup: Geographic region

		Odds Ratio (95% CI)[4]		
Category	Subgroup	ETN vs. PBO	IXEQ4W vs. PBO	IXEQ4W vs. ETN
TEAE related to study treatment	European Union			
	Rest of the World			
Discontinuation from study treatment due to adverse event(including death)	European Union			
	Rest of the World			
TEAE of special interest Hepatic	European Union			
	Rest of the World			
Cytopenias	European Union			
	Rest of the World			
Infections	European Union	0.78 (0.11, 6.52)	2.08 (0.39, 14.39)	2.66 (0.59, 13.75)
	Rest of the World	4.33 (0.17, 107.69)	4.79 (0.21, 109.19)	1.17 (0.10, 17.53)
Allergic Reactions/hypersensitivities	European Union			
	Rest of the World			
Potential Anaphylaxis	European Union			

Notes: ETN = Etanercept; IXEQ4W = Ixekizumab; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; PBO = Placebo.

See complete footnote on last page of the output.

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

Summary of Adverse Events

By Demographic, Geographic Region, Baseline Disease Severity, Previous Psoriasis Therapy, Duration of Disease Subgroup and MedDRA Preferred Term by Decreasing Frequency within System Organ Class
 Safety Population - Etanercept Approved Countries (per Protocol Addendum (2))
 I1F-MC-RHCD-Addendum(2) - Double-Blind Treatment Period

Page 90 of 181
 12:03 09JAN2020
 PDPM

Subgroup: Geographic region

Category	Subgroup	Risk Difference (95% CI)		
		ETN vs. PBO	IXEQ4W vs. PBO	IXEQ4W vs. ETN
TEAE related to study treatment	European Union			
	Rest of the World			
Discontinuation from study treatment due to adverse event(including death)	European Union			
	Rest of the World			
TEAE of special interest Hepatic	European Union			
	Rest of the World			
Cytopenias	European Union			
	Rest of the World			
Infections	European Union	-4.03 (-36.75, 24.90)	15.38 (-18.17, 43.13)	19.41 (-9.13, 45.19)
	Rest of the World	22.22 (-26.80, 60.50)	25.00 (-22.96, 57.19)	2.78 (-38.62, 41.05)
Allergic Reactions/hypersensitivities	European Union			
	Rest of the World			
Potential Anaphylaxis	European Union			

Notes: ETN = Etanercept; IXEQ4W = Ixekizumab; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; PBO = Placebo.

See complete footnote on last page of the output.

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

Summary of Adverse Events

By Demographic, Geographic Region, Baseline Disease Severity, Previous Psoriasis Therapy, Duration of Disease Subgroup and MedDRA Preferred Term by Decreasing Frequency within System Organ Class
 Safety Population - Etanercept Approved Countries (per Protocol Addendum (2))
 I1F-MC-RHCD-Addendum(2) - Double-Blind Treatment Period

Page 91 of 181
 12:03 09JAN2020
 PDPM

Subgroup: Geographic region

Category	Subgroup	PBO (N=19) n (%)	ETN (N=30) n (%)	IXEQ4W (N=38) n (%)	Total (N=87) n (%)
Potential Anaphylaxis	Rest of the World	0	0	0	0
Non-anaphylaxis	European Union	0	0	2 (7.7%)	2 (3.3%)
	Rest of the World	0	0	1 (8.3%)	1 (3.7%)
Injection-site reactions	European Union	0	0	0	0
	Rest of the World	0	0	0	0
Malignancies	European Union	0	0	0	0
	Rest of the World	0	0	0	0
Depressions	European Union	0	0	0	0
	Rest of the World	0	0	0	0
Interstitial lung disease	European Union	0	0	0	0
	Rest of the World	0	0	0	0
Specific Inflammatory bowel disease - unadjudicated	European Union	0	0	0	0
	Rest of the World	0	0	0	0
Inflammatory bowel disease - confirmed by adjudication	European Union	0	0	1 (3.8%)	1 (1.7%)

Notes: ETN = Etanercept; IXEQ4W = Ixekizumab; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; PBO = Placebo.

See complete footnote on last page of the output.

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

Summary of Adverse Events

By Demographic, Geographic Region, Baseline Disease Severity, Previous Psoriasis Therapy, Duration of Disease Subgroup and MedDRA Preferred Term by Decreasing Frequency within System Organ Class Safety Population - Etanercept Approved Countries (per Protocol Addendum (2)) I1F-MC-RHCD-Addendum(2) - Double-Blind Treatment Period

Page 92 of 181
12:03 09JAN2020
PDPM

Subgroup: Geographic region

Category	Subgroup	p-values[2]		p-values[2]		
		Overall	Treatment* Subgroup	ETN vs. PBO	IXEQ4W vs. PBO	IXEQ4W vs. ETN
Potential Anaphylaxis	Rest of the World					
Non-anaphylaxis	European Union					
	Rest of the World					
Injection-site reactions	European Union					
	Rest of the World					
Malignancies	European Union					
	Rest of the World					
Depressions	European Union					
	Rest of the World					
Interstitial lung disease	European Union					
	Rest of the World					
Specific Inflammatory bowel disease - unadjudicated	European Union					
	Rest of the World					
Inflammatory bowel disease - confirmed by adjudication	European Union					

Notes: ETN = Etanercept; IXEQ4W = Ixekizumab; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; PBO = Placebo.

See complete footnote on last page of the output.

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

Summary of Adverse Events

By Demographic, Geographic Region, Baseline Disease Severity, Previous Psoriasis Therapy, Duration of Disease Subgroup and MedDRA Preferred Term by Decreasing Frequency within System Organ Class Safety Population - Etanercept Approved Countries (per Protocol Addendum (2)) I1F-MC-RHCD-Addendum(2) - Double-Blind Treatment Period

Page 93 of 181
12:03 09JAN2020
PDPM

Subgroup: Geographic region

Category	Subgroup	Relative Risk (95% CI) [4]		
		ETN vs. PBO	IXEQ4W vs. PBO	IXEQ4W vs. ETN
Potential Anaphylaxis	Rest of the World			
Non-anaphylaxis	European Union			
	Rest of the World			
Injection-site reactions	European Union			
	Rest of the World			
Malignancies	European Union			
	Rest of the World			
Depressions	European Union			
	Rest of the World			
Interstitial lung disease	European Union			
	Rest of the World			
Specific Inflammatory bowel disease - unadjudicated	European Union			
	Rest of the World			
Inflammatory bowel disease - confirmed by adjudication	European Union			

Notes: ETN = Etanercept; IXEQ4W = Ixekizumab; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; PBO = Placebo.

See complete footnote on last page of the output.

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

Summary of Adverse Events

By Demographic, Geographic Region, Baseline Disease Severity, Previous Psoriasis Therapy, Duration of Disease Subgroup and MedDRA Preferred Term by Decreasing Frequency within System Organ Class Safety Population - Etanercept Approved Countries (per Protocol Addendum (2)) I1F-MC-RHCD-Addendum(2) - Double-Blind Treatment Period

Page 94 of 181
12:03 09JAN2020
PDPM

Subgroup: Geographic region

Category	Subgroup	Odds Ratio (95% CI)[4]		
		ETN vs. PBO	IXEQ4W vs. PBO	IXEQ4W vs. ETN
Potential Anaphylaxis	Rest of the World			
Non-anaphylaxis	European Union			
	Rest of the World			
Injection-site reactions	European Union			
	Rest of the World			
Malignancies	European Union			
	Rest of the World			
Depressions	European Union			
	Rest of the World			
Interstitial lung disease	European Union			
	Rest of the World			
Specific Inflammatory bowel disease - unadjudicated	European Union			
	Rest of the World			
Inflammatory bowel disease - confirmed by adjudication	European Union			

Notes: ETN = Etanercept; IXEQ4W = Ixekizumab; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; PBO = Placebo.

See complete footnote on last page of the output.

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

Summary of Adverse Events

By Demographic, Geographic Region, Baseline Disease Severity, Previous Psoriasis Therapy, Duration of Disease Subgroup and MedDRA Preferred Term by Decreasing Frequency within System Organ Class Safety Population - Etanercept Approved Countries (per Protocol Addendum (2)) I1F-MC-RHCD-Addendum(2) - Double-Blind Treatment Period

Page 95 of 181
12:03 09JAN2020
PDPM

Subgroup: Geographic region

Category	Subgroup	Risk Difference (95% CI)		
		ETN vs. PBO	IXEQ4W vs. PBO	IXEQ4W vs. ETN
Potential Anaphylaxis	Rest of the World			
Non-anaphylaxis	European Union			
	Rest of the World			
Injection-site reactions	European Union			
	Rest of the World			
Malignancies	European Union			
	Rest of the World			
Depressions	European Union			
	Rest of the World			
Interstitial lung disease	European Union			
	Rest of the World			
Specific Inflammatory bowel disease - unadjudicated	European Union			
	Rest of the World			
Inflammatory bowel disease - confirmed by adjudication	European Union			

Notes: ETN = Etanercept; IXEQ4W = Ixekizumab; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; PBO = Placebo.

See complete footnote on last page of the output.

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

Summary of Adverse Events

By Demographic, Geographic Region, Baseline Disease Severity, Previous Psoriasis Therapy, Duration of Disease Subgroup and MedDRA Preferred Term by Decreasing Frequency within System Organ Class
 Safety Population - Etanercept Approved Countries (per Protocol Addendum (2))
 I1F-MC-RHCD-Addendum(2) - Double-Blind Treatment Period

Page 96 of 181
 12:03 09JAN2020
 PDPM

Subgroup: Geographic region

Category	Subgroup	PBO (N=19) n (%)	ETN (N=30) n (%)	IXEQ4W (N=38) n (%)	Total (N=87) n (%)
Inflammatory bowel disease - confirmed by adjudication	Rest of the World	0	0	0	0

Notes: ETN = Etanercept; IXEQ4W = Ixekizumab; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; PBO = Placebo.

See complete footnote on last page of the output.

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

Summary of Adverse Events

By Demographic, Geographic Region, Baseline Disease Severity, Previous Psoriasis Therapy, Duration of Disease Subgroup and MedDRA Preferred Term by Decreasing Frequency within System Organ Class
 Safety Population - Etanercept Approved Countries (per Protocol Addendum (2))
 I1F-MC-RHCD-Addendum(2) - Double-Blind Treatment Period

Page 97 of 181
 12:03 09JAN2020
 PDPM

Subgroup: Geographic region

Category	Subgroup	p-values[2]		p-values[2]		
		Overall	Treatment* Subgroup	ETN vs. PBO	IXEQ4W vs. PBO	IXEQ4W vs. ETN

Inflammatory bowel disease - Rest of the World
 confirmed by adjudication

Notes: ETN = Etanercept; IXEQ4W = Ixekizumab; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; PBO = Placebo.

See complete footnote on last page of the output.

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

Summary of Adverse Events

By Demographic, Geographic Region, Baseline Disease Severity, Previous Psoriasis Therapy, Duration of Disease Subgroup and MedDRA Preferred Term by Decreasing Frequency within System Organ Class
 Safety Population - Etanercept Approved Countries (per Protocol Addendum (2))
 I1F-MC-RHCD-Addendum(2) - Double-Blind Treatment Period

Page 98 of 181
 12:03 09JAN2020
 PDPM

Subgroup: Geographic region

		Relative Risk (95% CI) [4]		
Category	Subgroup	ETN vs. PBO	IXEQ4W vs. PBO	IXEQ4W vs. ETN

Inflammatory bowel disease - Rest of the World
 confirmed by adjudication

Notes: ETN = Etanercept; IXEQ4W = Ixekizumab; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; PBO = Placebo.

See complete footnote on last page of the output.

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

Summary of Adverse Events

By Demographic, Geographic Region, Baseline Disease Severity, Previous Psoriasis Therapy, Duration of Disease Subgroup and MedDRA Preferred Term by Decreasing Frequency within System Organ Class
 Safety Population - Etanercept Approved Countries (per Protocol Addendum (2))
 I1F-MC-RHCD-Addendum(2) - Double-Blind Treatment Period

Page 99 of 181
 12:03 09JAN2020
 PDPM

Subgroup: Geographic region

		Odds Ratio (95% CI)[4]		
Category	Subgroup	ETN vs. PBO	IXEQ4W vs. PBO	IXEQ4W vs. ETN

Inflammatory bowel disease - Rest of the World
 confirmed by adjudication

Notes: ETN = Etanercept; IXEQ4W = Ixekizumab; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; PBO = Placebo.

See complete footnote on last page of the output.

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

Summary of Adverse Events

By Demographic, Geographic Region, Baseline Disease Severity, Previous Psoriasis Therapy, Duration of Disease Subgroup and MedDRA Preferred Term by Decreasing Frequency within System Organ Class
 Safety Population - Etanercept Approved Countries (per Protocol Addendum (2))
 I1F-MC-RHCD-Addendum(2) - Double-Blind Treatment Period

Page 100 of 181
 12:03 09JAN2020
 PDPM

Subgroup: Geographic region

		Risk Difference (95% CI)		
Category	Subgroup	ETN vs. PBO	IXEQ4W vs. PBO	IXEQ4W vs. ETN

Inflammatory bowel disease - Rest of the World confirmed by adjudication

Notes: ETN = Etanercept; IXEQ4W = Ixekizumab; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; PBO = Placebo.

See complete footnote on last page of the output.

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

Summary of Adverse Events

Page 101 of 181

By Demographic, Geographic Region, Baseline Disease Severity, Previous Psoriasis Therapy, Duration of Disease Subgroup and MedDRA Preferred Term by Decreasing Frequency within System Organ Class
 Safety Population - Etanercept Approved Countries (per Protocol Addendum (2))
 I1F-MC-RHCD-Addendum(2) - Double-Blind Treatment Period

12:03 09JAN2020
 PDFM

Subgroup: Baseline PASI Score

Category	Subgroup	PBO (N=19) n (%)	ETN (N=30) n (%)	IXEQ4W (N=38) n (%)	Total (N=87) n (%)
Ns	<20	3	9	5	17
	>=20	16	21	33	70
Treatment-emergent adverse event (TEAE)	<20	1 (33.3%)	4 (44.4%)	3 (60.0%)	8 (47.1%)
	>=20	4 (25.0%)	9 (42.9%)	15 (45.5%)	28 (40.0%)
TEAE by severity [1] Mild	<20	0	2 (22.2%)	2 (40.0%)	4 (23.5%)
	>=20	2 (12.5%)	5 (23.8%)	9 (27.3%)	16 (22.9%)
Moderate	<20	1 (33.3%)	1 (11.1%)	1 (20.0%)	3 (17.6%)
	>=20	2 (12.5%)	3 (14.3%)	6 (18.2%)	11 (15.7%)
Severe	<20	0	1 (11.1%)	0	1 (5.9%)
	>=20	0	1 (4.8%)	0	1 (1.4%)
Death	<20	0	0	0	0
	>=20	0	0	0	0
Serious adverse event	<20	0	0	0	0
	>=20	0	1 (4.8%)	1 (3.0%)	2 (2.9%)

Notes: ETN = Etanercept; IXEQ4W = Ixekizumab; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; PBO = Placebo.

See complete footnote on last page of the output.

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

Summary of Adverse Events

By Demographic, Geographic Region, Baseline Disease Severity, Previous Psoriasis Therapy, Duration of Disease Subgroup and MedDRA Preferred Term by Decreasing Frequency within System Organ Class
 Safety Population - Etanercept Approved Countries (per Protocol Addendum (2))
 I1F-MC-RHCD-Addendum(2) - Double-Blind Treatment Period

Page 102 of 181
 12:03 09JAN2020
 PDPM

Subgroup: Baseline PASI Score

Category	Subgroup	p-values[2]		p-values[2]		
		Overall	Treatment* Subgroup	ETN vs. PBO	IXEQ4W vs. PBO	IXEQ4W vs. ETN
Ns	<20					
	>=20					
Treatment-emergent adverse event (TEAE)	<20	>0.999	0.926	>0.999	>0.999	>0.999
	>=20	0.420		0.315	0.219	>0.999
TEAE by severity [1]						
Mild	<20	0.597	0.878	>0.999	0.464	0.580
	>=20	0.578		0.674	0.300	>0.999
Moderate	<20					
	>=20					
Severe	<20					
	>=20					
Death	<20					
	>=20					
Serious adverse event	<20					
	>=20					

Notes: ETN = Etanercept; IXEQ4W = Ixekizumab; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; PBO = Placebo.

See complete footnote on last page of the output.

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

Summary of Adverse Events

By Demographic, Geographic Region, Baseline Disease Severity, Previous Psoriasis Therapy, Duration of Disease Subgroup and MedDRA Preferred Term by Decreasing Frequency within System Organ Class
 Safety Population - Etanercept Approved Countries (per Protocol Addendum (2))
 I1F-MC-RHCD-Addendum(2) - Double-Blind Treatment Period

Page 103 of 181
 12:03 09JAN2020
 PDPM

Subgroup: Baseline PASI Score

Category	Subgroup	Relative Risk (95% CI) [4]		
		ETN vs. PBO	IXEQ4W vs. PBO	IXEQ4W vs. ETN
Ns	<20 >=20			
Treatment-emergent adverse event (TEAE)	<20 >=20	1.33 (0.23, 7.74)	1.80 (0.31, 10.39)	1.35 (0.49, 3.75)
TEAE by severity [1]				
Mild	<20 >=20	1.84 (0.11, 29.64)	3.18 (0.21, 48.52)	1.80 (0.35, 9.16)
Moderate	<20 >=20			
Severe	<20 >=20			
Death	<20 >=20			
Serious adverse event	<20 >=20			

Notes: ETN = Etanercept; IXEQ4W = Ixekizumab; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; PBO = Placebo.

See complete footnote on last page of the output.

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

Summary of Adverse Events

By Demographic, Geographic Region, Baseline Disease Severity, Previous Psoriasis Therapy, Duration of Disease Subgroup and MedDRA Preferred Term by Decreasing Frequency within System Organ Class
 Safety Population - Etanercept Approved Countries (per Protocol Addendum (2))
 I1F-MC-RHCD-Addendum(2) - Double-Blind Treatment Period

Page 104 of 181
 12:03 09JAN2020
 PDPM

Subgroup: Baseline PASI Score

Category	Subgroup	Odds Ratio (95% CI)[4]		
		ETN vs. PBO	IXEQ4W vs. PBO	IXEQ4W vs. ETN
Ns	<20 >=20			
Treatment-emergent adverse event (TEAE)	<20 >=20	1.60 (0.06, 117.66)	3.00 (0.08, 235.00)	1.88 (0.13, 32.14)
TEAE by severity [1]				
Mild	<20 >=20	2.33 (0.09, 62.68) 2.19 (0.29, 25.89)	5.00 (0.17, 146.64) 2.63 (0.44, 27.88)	2.33 (0.11, 45.42) 1.20 (0.29, 5.42)
Moderate	<20 >=20			
Severe	<20 >=20			
Death	<20 >=20			
Serious adverse event	<20 >=20			

Notes: ETN = Etanercept; IXEQ4W = Ixekizumab; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; PBO = Placebo.

See complete footnote on last page of the output.

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

Summary of Adverse Events

Page 105 of 181

By Demographic, Geographic Region, Baseline Disease Severity, Previous Psoriasis Therapy, Duration of Disease Subgroup and MedDRA Preferred Term by Decreasing Frequency within System Organ Class
 Safety Population - Etanercept Approved Countries (per Protocol Addendum (2))
 I1F-MC-RHCD-Addendum(2) - Double-Blind Treatment Period

12:03 09JAN2020
 PDPM

Subgroup: Baseline PASI Score

Category	Subgroup	Risk Difference (95% CI)		
		ETN vs. PBO	IXEQ4W vs. PBO	IXEQ4W vs. ETN
Ns	<20			
	>=20			
Treatment-emergent adverse event (TEAE)	<20	11.11 (-55.63, 63.77)	26.67 (-47.87, 81.91)	15.56 (-40.08, 63.84)
	>=20	17.86 (-14.61, 47.02)	20.45 (-10.97, 45.90)	2.60 (-25.09, 29.46)
TEAE by severity [1] Mild	<20	22.22 (-46.85, 60.01)	40.00 (-36.95, 85.34)	17.78 (-33.65, 67.77)
	>=20	11.31 (-18.44, 37.40)	14.77 (-13.42, 36.13)	3.46 (-22.38, 26.81)
Moderate	<20			
	>=20			
Severe	<20			
	>=20			
Death	<20			
	>=20			
Serious adverse event	<20			
	>=20			

Notes: ETN = Etanercept; IXEQ4W = Ixekizumab; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; PBO = Placebo.

See complete footnote on last page of the output.

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

Summary of Adverse Events

By Demographic, Geographic Region, Baseline Disease Severity, Previous Psoriasis Therapy, Duration of Disease Subgroup and MedDRA Preferred Term by Decreasing Frequency within System Organ Class
 Safety Population - Etanercept Approved Countries (per Protocol Addendum (2))
 I1F-MC-RHCD-Addendum(2) - Double-Blind Treatment Period

Page 106 of 181
 12:03 09JAN2020
 PDPM

Subgroup: Baseline PASI Score

Category	Subgroup	PBO (N=19) n (%)	ETN (N=30) n (%)	IXEQ4W (N=38) n (%)	Total (N=87) n (%)
TEAE related to study treatment	<20	1 (33.3%)	1 (11.1%)	1 (20.0%)	3 (17.6%)
	>=20	0	2 (9.5%)	6 (18.2%)	8 (11.4%)
Discontinuation from study treatment due to adverse event(including death)	<20	0	0	0	0
	>=20	1 (6.3%)	0	0	1 (1.4%)
TEAE of special interest					
	Hepatic				
	<20	0	0	0	0
	>=20	0	0	0	0
Cytopenias	<20	0	0	0	0
	>=20	0	0	0	0
Infections	<20	1 (33.3%)	1 (11.1%)	3 (60.0%)	5 (29.4%)
	>=20	2 (12.5%)	5 (23.8%)	10 (30.3%)	17 (24.3%)
Allergic Reactions/hypersensitivities	<20	0	0	0	0
	>=20	0	0	3 (9.1%)	3 (4.3%)
Potential Anaphylaxis	<20	0	0	0	0

Notes: ETN = Etanercept; IXEQ4W = Ixekizumab; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; PBO = Placebo.

See complete footnote on last page of the output.

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

Summary of Adverse Events

By Demographic, Geographic Region, Baseline Disease Severity, Previous Psoriasis Therapy, Duration of Disease Subgroup and MedDRA Preferred Term by Decreasing Frequency within System Organ Class
 Safety Population - Etanercept Approved Countries (per Protocol Addendum (2))
 I1F-MC-RHCD-Addendum(2) - Double-Blind Treatment Period

Page 107 of 181
 12:03 09JAN2020
 PDPM

Subgroup: Baseline PASI Score

Category	Subgroup	p-values[2]		p-values[3]		
		Overall	Treatment* Subgroup	ETN vs. PBO	IXEQ4W vs. PBO	IXEQ4W vs. ETN
TEAE related to study treatment	<20					
	>=20					
Discontinuation from study treatment due to adverse event(including death)	<20					
	>=20					
TEAE of special interest	<20					
	>=20					
Hepatic	<20					
	>=20					
Cytopenias	<20					
	>=20					
Infections	<20	0.178	0.394	0.455	>0.999	0.095
	>=20	0.455		0.674	0.290	0.758
Allergic Reactions/hypersensitivities	<20					
	>=20					
Potential Anaphylaxis	<20					
	>=20					

Notes: ETN = Etanercept; IXEQ4W = Ixekizumab; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; PBO = Placebo.

See complete footnote on last page of the output.

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

Summary of Adverse Events

Page 108 of 181

By Demographic, Geographic Region, Baseline Disease Severity, Previous Psoriasis Therapy, Duration of Disease Subgroup and MedDRA Preferred Term by Decreasing Frequency within System Organ Class
 Safety Population - Etanercept Approved Countries (per Protocol Addendum (2))
 I1F-MC-RHCD-Addendum(2) - Double-Blind Treatment Period

12:03 09JAN2020
 PDPM

Subgroup: Baseline PASI Score

Category	Subgroup	Relative Risk (95% CI) [4]		
		ETN vs. PBO	IXEQ4W vs. PBO	IXEQ4W vs. ETN
TEAE related to study treatment	<20			
	>=20			
Discontinuation from study treatment due to adverse event(including death)	<20			
	>=20			
TEAE of special interest	<20			
	>=20			
Hepatic	<20			
	>=20			
Cytopenias	<20			
	>=20			
Infections	<20	0.33 (0.03, 3.84)	1.80 (0.31, 10.39)	5.40 (0.74, 39.17)
	>=20	1.90 (0.42, 8.58)	2.42 (0.60, 9.79)	1.27 (0.51, 3.21)
Allergic Reactions/hypersensitivities	<20			
	>=20			
Potential Anaphylaxis	<20			
	>=20			

Notes: ETN = Etanercept; IXEQ4W = Ixekizumab; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; PBO = Placebo.

See complete footnote on last page of the output.

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

Summary of Adverse Events

By Demographic, Geographic Region, Baseline Disease Severity, Previous Psoriasis Therapy, Duration of Disease Subgroup and MedDRA Preferred Term by Decreasing Frequency within System Organ Class
 Safety Population - Etanercept Approved Countries (per Protocol Addendum (2))
 I1F-MC-RHCD-Addendum(2) - Double-Blind Treatment Period

Page 109 of 181
 12:03 09JAN2020
 PDPM

Subgroup: Baseline PASI Score

Category	Subgroup	Odds Ratio (95% CI)[4]		
		ETN vs. PBO	IXEQ4W vs. PBO	IXEQ4W vs. ETN
TEAE related to study treatment	<20			
	>=20			
Discontinuation from study treatment due to adverse event(including death)	<20			
	>=20			
TEAE of special interest	<20			
	>=20			
Hepatic	<20			
	>=20			
Cytopenias	<20			
	>=20			
Infections	<20	0.25 (0.00, 29.36)	3.00 (0.08, 235.00)	12.00 (0.49, 705.98)
	>=20	2.19 (0.29, 25.89)	3.04 (0.52, 31.93)	1.39 (0.35, 6.19)
Allergic Reactions/hypersensitivities	<20			
	>=20			
Potential Anaphylaxis	<20			
	>=20			

Notes: ETN = Etanercept; IXEQ4W = Ixekizumab; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; PBO = Placebo.

See complete footnote on last page of the output.

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

Summary of Adverse Events

By Demographic, Geographic Region, Baseline Disease Severity, Previous Psoriasis Therapy, Duration of Disease Subgroup and MedDRA Preferred Term by Decreasing Frequency within System Organ Class
 Safety Population - Etanercept Approved Countries (per Protocol Addendum (2))
 I1F-MC-RHCD-Addendum(2) - Double-Blind Treatment Period

Page 110 of 181
 12:03 09JAN2020
 PDPM

Subgroup: Baseline PASI Score

Category	Subgroup	Risk Difference (95% CI)		
		ETN vs. PBO	IXEQ4W vs. PBO	IXEQ4W vs. ETN
TEAE related to study treatment	<20			
	>=20			
Discontinuation from study treatment due to adverse event(including death)	<20			
	>=20			
TEAE of special interest	<20			
	>=20			
Hepatic	<20			
	>=20			
Cytopenias	<20			
	>=20			
Infections	<20	-22.22 (-79.97, 29.72)	26.67 (-47.87, 81.91)	48.89 (-8.69, 87.34)
	>=20	11.31 (-18.44, 37.40)	17.80 (-11.51, 39.55)	6.49 (-19.64, 29.97)
Allergic Reactions/hypersensitivities	<20			
	>=20			
Potential Anaphylaxis	<20			
	>=20			

Notes: ETN = Etanercept; IXEQ4W = Ixekizumab; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; PBO = Placebo.

See complete footnote on last page of the output.

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

Summary of Adverse Events

By Demographic, Geographic Region, Baseline Disease Severity, Previous Psoriasis Therapy, Duration of Disease Subgroup and MedDRA Preferred Term by Decreasing Frequency within System Organ Class
 Safety Population - Etanercept Approved Countries (per Protocol Addendum (2))
 I1F-MC-RHCD-Addendum(2) - Double-Blind Treatment Period

Page 111 of 181
 12:03 09JAN2020
 PDPM

Subgroup: Baseline PASI Score

Category	Subgroup	PBO (N=19) n (%)	ETN (N=30) n (%)	IXEQ4W (N=38) n (%)	Total (N=87) n (%)
Potential Anaphylaxis	>=20	0	0	0	0
Non-anaphylaxis	<20	0	0	0	0
	>=20	0	0	3 (9.1%)	3 (4.3%)
Injection-site reactions	<20	0	0	0	0
	>=20	0	0	0	0
Malignancies	<20	0	0	0	0
	>=20	0	0	0	0
Depressions	<20	0	0	0	0
	>=20	0	0	0	0
Interstitial lung disease	<20	0	0	0	0
	>=20	0	0	0	0
Specific Inflammatory bowel disease - unadjudicated	<20	0	0	0	0
	>=20	0	0	0	0
Inflammatory bowel disease - confirmed by adjudication	<20	0	0	0	0

Notes: ETN = Etanercept; IXEQ4W = Ixekizumab; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; PBO = Placebo.

See complete footnote on last page of the output.

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

Summary of Adverse Events

By Demographic, Geographic Region, Baseline Disease Severity, Previous Psoriasis Therapy, Duration of Disease Subgroup and MedDRA Preferred Term by Decreasing Frequency within System Organ Class Safety Population - Etanercept Approved Countries (per Protocol Addendum (2)) I1F-MC-RHCD-Addendum(2) - Double-Blind Treatment Period

Page 112 of 181
12:03 09JAN2020
PDPM

Subgroup: Baseline PASI Score

Category	Subgroup	p-values[2]		p-values[2]		
		Overall	Treatment* Subgroup	ETN vs. PBO	IXEQ4W vs. PBO	IXEQ4W vs. ETN
Potential Anaphylaxis	>=20					
Non-anaphylaxis	<20 >=20					
Injection-site reactions	<20 >=20					
Malignancies	<20 >=20					
Depressions	<20 >=20					
Interstitial lung disease	<20 >=20					
Specific Inflammatory bowel disease - unadjudicated	<20 >=20					
Inflammatory bowel disease - confirmed by adjudication	<20					

Notes: ETN = Etanercept; IXEQ4W = Ixekizumab; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; PBO = Placebo.

See complete footnote on last page of the output.

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

Summary of Adverse Events

By Demographic, Geographic Region, Baseline Disease Severity, Previous Psoriasis Therapy, Duration of Disease Subgroup and MedDRA Preferred Term by Decreasing Frequency within System Organ Class
 Safety Population - Etanercept Approved Countries (per Protocol Addendum (2))
 I1F-MC-RHCD-Addendum(2) - Double-Blind Treatment Period

Page 113 of 181
 12:03 09JAN2020
 PDPM

Subgroup: Baseline PASI Score

Category	Subgroup	Relative Risk (95% CI) [4]		
		ETN vs. PBO	IXEQ4W vs. PBO	IXEQ4W vs. ETN
Potential Anaphylaxis	>=20			
Non-anaphylaxis	<20			
	>=20			
Injection-site reactions	<20			
	>=20			
Malignancies	<20			
	>=20			
Depressions	<20			
	>=20			
Interstitial lung disease	<20			
	>=20			
Specific Inflammatory bowel disease - unadjudicated	<20			
	>=20			
Inflammatory bowel disease - confirmed by adjudication	<20			

Notes: ETN = Etanercept; IXEQ4W = Ixekizumab; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; PBO = Placebo.

See complete footnote on last page of the output.

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

Summary of Adverse Events

By Demographic, Geographic Region, Baseline Disease Severity, Previous Psoriasis Therapy, Duration of Disease Subgroup and MedDRA Preferred Term by Decreasing Frequency within System Organ Class
 Safety Population - Etanercept Approved Countries (per Protocol Addendum (2))
 I1F-MC-RHCD-Addendum(2) - Double-Blind Treatment Period

Page 114 of 181
 12:03 09JAN2020
 PDPM

Subgroup: Baseline PASI Score

Category	Subgroup	Odds Ratio (95% CI)[4]		
		ETN vs. PBO	IXEQ4W vs. PBO	IXEQ4W vs. ETN
Potential Anaphylaxis	>=20			
Non-anaphylaxis	<20			
	>=20			
Injection-site reactions	<20			
	>=20			
Malignancies	<20			
	>=20			
Depressions	<20			
	>=20			
Interstitial lung disease	<20			
	>=20			
Specific Inflammatory bowel disease - unadjudicated	<20			
	>=20			
Inflammatory bowel disease - confirmed by adjudication	<20			

Notes: ETN = Etanercept; IXEQ4W = Ixekizumab; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; PBO = Placebo.

See complete footnote on last page of the output.

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

Summary of Adverse Events

By Demographic, Geographic Region, Baseline Disease Severity, Previous Psoriasis Therapy, Duration of Disease Subgroup and MedDRA Preferred Term by Decreasing Frequency within System Organ Class
 Safety Population - Etanercept Approved Countries (per Protocol Addendum (2))
 I1F-MC-RHCD-Addendum(2) - Double-Blind Treatment Period

Page 115 of 181
 12:03 09JAN2020
 PDPM

Subgroup: Baseline PASI Score

Category	Subgroup	Risk Difference (95% CI)		
		ETN vs. PBO	IXEQ4W vs. PBO	IXEQ4W vs. ETN
Potential Anaphylaxis	>=20			
Non-anaphylaxis	<20			
	>=20			
Injection-site reactions	<20			
	>=20			
Malignancies	<20			
	>=20			
Depressions	<20			
	>=20			
Interstitial lung disease	<20			
	>=20			
Specific Inflammatory bowel disease - unadjudicated	<20			
	>=20			
Inflammatory bowel disease - confirmed by adjudication	<20			

Notes: ETN = Etanercept; IXEQ4W = Ixekizumab; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; PBO = Placebo.

See complete footnote on last page of the output.

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

Summary of Adverse Events

By Demographic, Geographic Region, Baseline Disease Severity, Previous Psoriasis Therapy, Duration of Disease Subgroup and MedDRA Preferred Term by Decreasing Frequency within System Organ Class
 Safety Population - Etanercept Approved Countries (per Protocol Addendum (2))
 I1F-MC-RHCD-Addendum(2) - Double-Blind Treatment Period

Page 116 of 181
 12:03 09JAN2020
 PDPM

Subgroup: Baseline PASI Score

Category	Subgroup	PBO (N=19) n (%)	ETN (N=30) n (%)	IXEQ4W (N=38) n (%)	Total (N=87) n (%)
Inflammatory bowel disease - confirmed by adjudication	>=20	0	0	1 (3.0%)	1 (1.4%)

Notes: ETN = Etanercept; IXEQ4W = Ixekizumab; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; PBO = Placebo.

See complete footnote on last page of the output.

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

Summary of Adverse Events

By Demographic, Geographic Region, Baseline Disease Severity, Previous Psoriasis Therapy, Duration of Disease Subgroup and MedDRA Preferred Term by Decreasing Frequency within System Organ Class
 Safety Population - Etanercept Approved Countries (per Protocol Addendum (2))
 I1F-MC-RHCD-Addendum(2) - Double-Blind Treatment Period

Page 117 of 181
 12:03 09JAN2020
 PDPM

Subgroup: Baseline PASI Score

Category	Subgroup	p-values[2]		p-values[2]		
		Overall	Treatment* Subgroup	ETN vs. PBO	IXEQ4W vs. PBO	IXEQ4W vs. ETN

Inflammatory bowel disease - >=20
 confirmed by adjudication

Notes: ETN = Etanercept; IXEQ4W = Ixekizumab; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; PBO = Placebo.

See complete footnote on last page of the output.

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

Summary of Adverse Events

By Demographic, Geographic Region, Baseline Disease Severity, Previous Psoriasis Therapy, Duration of Disease Subgroup and MedDRA Preferred Term by Decreasing Frequency within System Organ Class
 Safety Population - Etanercept Approved Countries (per Protocol Addendum (2))
 I1F-MC-RHCD-Addendum(2) - Double-Blind Treatment Period

Page 118 of 181
 12:03 09JAN2020
 PDPM

Subgroup: Baseline PASI Score

		Relative Risk (95% CI) [4]		
Category	Subgroup	ETN vs. PBO	IXEQ4W vs. PBO	IXEQ4W vs. ETN
	Inflammatory bowel disease - >=20 confirmed by adjudication			

Notes: ETN = Etanercept; IXEQ4W = Ixekizumab; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; PBO = Placebo.

See complete footnote on last page of the output.

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

Summary of Adverse Events

By Demographic, Geographic Region, Baseline Disease Severity, Previous Psoriasis Therapy, Duration of Disease Subgroup and MedDRA Preferred Term by Decreasing Frequency within System Organ Class
 Safety Population - Etanercept Approved Countries (per Protocol Addendum (2))
 I1F-MC-RHCD-Addendum(2) - Double-Blind Treatment Period

Page 119 of 181
 12:03 09JAN2020
 PDPM

Subgroup: Baseline PASI Score

		Odds Ratio (95% CI)[4]		
Category	Subgroup	ETN vs. PBO	IXEQ4W vs. PBO	IXEQ4W vs. ETN
	Inflammatory bowel disease - >=20 confirmed by adjudication			

Notes: ETN = Etanercept; IXEQ4W = Ixekizumab; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; PBO = Placebo.

See complete footnote on last page of the output.

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

Summary of Adverse Events

Page 120 of 181

By Demographic, Geographic Region, Baseline Disease Severity, Previous Psoriasis Therapy, Duration of Disease Subgroup and MedDRA Preferred Term by Decreasing Frequency within System Organ Class
 Safety Population - Etanercept Approved Countries (per Protocol Addendum (2))
 I1F-MC-RHCD-Addendum(2) - Double-Blind Treatment Period

12:03 09JAN2020
 PDPM

Subgroup: Baseline PASI Score

Category	Subgroup	Risk Difference (95% CI)		
		ETN vs. PBO	IXEQ4W vs. PBO	IXEQ4W vs. ETN
Inflammatory bowel disease - >=20 confirmed by adjudication				

Notes: ETN = Etanercept; IXEQ4W = Ixekizumab; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; PBO = Placebo.

See complete footnote on last page of the output.

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

Summary of Adverse Events

Page 121 of 181

By Demographic, Geographic Region, Baseline Disease Severity, Previous Psoriasis Therapy, Duration of Disease Subgroup and MedDRA Preferred Term by Decreasing Frequency within System Organ Class
 Safety Population - Etanercept Approved Countries (per Protocol Addendum (2))
 I1F-MC-RHCD-Addendum(2) - Double-Blind Treatment Period

12:03 09JAN2020
 PDPM

Subgroup: Baseline BSA category

Category	Subgroup	PBO (N=19) n (%)	ETN (N=30) n (%)	IXEQ4W (N=38) n (%)	Total (N=87) n (%)
Ns	<20%	3	3	8	14
	>=20%	16	27	30	73
Treatment-emergent adverse event (TEAE)	<20%	1 (33.3%)	1 (33.3%)	4 (50.0%)	6 (42.9%)
	>=20%	4 (25.0%)	12 (44.4%)	14 (46.7%)	30 (41.1%)
TEAE by severity [1] Mild	<20%	0	0	2 (25.0%)	2 (14.3%)
	>=20%	2 (12.5%)	7 (25.9%)	9 (30.0%)	18 (24.7%)
Moderate	<20%	1 (33.3%)	0	2 (25.0%)	3 (21.4%)
	>=20%	2 (12.5%)	4 (14.8%)	5 (16.7%)	11 (15.1%)
Severe	<20%	0	1 (33.3%)	0	1 (7.1%)
	>=20%	0	1 (3.7%)	0	1 (1.4%)
Death	<20%	0	0	0	0
	>=20%	0	0	0	0
Serious adverse event	<20%	0	0	0	0
	>=20%	0	1 (3.7%)	1 (3.3%)	2 (2.7%)

Notes: ETN = Etanercept; IXEQ4W = Ixekizumab; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; PBO = Placebo.

See complete footnote on last page of the output.

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

Summary of Adverse Events

By Demographic, Geographic Region, Baseline Disease Severity, Previous Psoriasis Therapy, Duration of Disease Subgroup and MedDRA Preferred Term by Decreasing Frequency within System Organ Class
 Safety Population - Etanercept Approved Countries (per Protocol Addendum (2))
 I1F-MC-RHCD-Addendum(2) - Double-Blind Treatment Period

Page 122 of 181
 12:03 09JAN2020
 PDPM

Subgroup: Baseline BSA category

Category	Subgroup	p-values[2]		p-values[2]		
		Overall	Treatment* Subgroup	ETN vs. PBO	IXEQ4W vs. PBO	IXEQ4W vs. ETN
Ns	<20%					
	>=20%					
Treatment-emergent adverse event (TEAE)	<20%	>0.999	0.906	>0.999	>0.999	>0.999
	>=20%	0.349		0.328	0.210	>0.999
TEAE by severity [1]						
Mild	<20%	>0.999	0.922	NA	>0.999	>0.999
	>=20%	0.475		0.446	0.282	0.776
Moderate	<20%					
	>=20%					
Severe	<20%					
	>=20%					
Death	<20%					
	>=20%					
Serious adverse event	<20%					
	>=20%					

Notes: ETN = Etanercept; IXEQ4W = Ixekizumab; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; PBO = Placebo.

See complete footnote on last page of the output.

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

Summary of Adverse Events

By Demographic, Geographic Region, Baseline Disease Severity, Previous Psoriasis Therapy, Duration of Disease Subgroup and MedDRA Preferred Term by Decreasing Frequency within System Organ Class
 Safety Population - Etanercept Approved Countries (per Protocol Addendum (2))
 I1F-MC-RHCD-Addendum(2) - Double-Blind Treatment Period

Page 123 of 181
 12:03 09JAN2020
 PDPM

Subgroup: Baseline BSA category

Category	Subgroup	Relative Risk (95% CI) [4]		
		ETN vs. PBO	IXEQ4W vs. PBO	IXEQ4W vs. ETN
Ns	<20% >=20%			
Treatment-emergent adverse event (TEAE)	<20% >=20%	1.00 (0.10, 9.61)	1.50 (0.26, 8.58)	1.50 (0.26, 8.58)
TEAE by severity [1]				
Mild	<20% >=20%	NA 2.07 (0.49, 8.80)	2.06 (0.13, 32.84) 2.40 (0.59, 9.80)	2.06 (0.13, 32.84) 1.16 (0.50, 2.68)
Moderate	<20% >=20%			
Severe	<20% >=20%			
Death	<20% >=20%			
Serious adverse event	<20% >=20%			

Notes: ETN = Etanercept; IXEQ4W = Ixekizumab; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; PBO = Placebo.

See complete footnote on last page of the output.

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

Summary of Adverse Events

By Demographic, Geographic Region, Baseline Disease Severity, Previous Psoriasis Therapy, Duration of Disease Subgroup and MedDRA Preferred Term by Decreasing Frequency within System Organ Class
 Safety Population - Etanercept Approved Countries (per Protocol Addendum (2))
 I1F-MC-RHCD-Addendum(2) - Double-Blind Treatment Period

Page 124 of 181
 12:03 09JAN2020
 PDPM

Subgroup: Baseline BSA category

Category	Subgroup	Odds Ratio (95% CI)[4]		
		ETN vs. PBO	IXEQ4W vs. PBO	IXEQ4W vs. ETN
Ns	<20% >=20%			
Treatment-emergent adverse event (TEAE)	<20%	1.00 (0.01, 117.33)	2.00 (0.07, 147.05)	2.00 (0.07, 147.05)
	>=20%	2.40 (0.53, 12.66)	2.63 (0.59, 13.52)	1.09 (0.34, 3.53)
TEAE by severity [1] Mild	<20%	NA	2.69 (0.10, 73.20)	2.69 (0.10, 73.20)
	>=20%	2.45 (0.38, 27.09)	3.00 (0.50, 31.95)	1.22 (0.33, 4.67)
Moderate	<20%			
	>=20%			
Severe	<20%			
	>=20%			
Death	<20%			
	>=20%			
Serious adverse event	<20%			
	>=20%			

Notes: ETN = Etanercept; IXEQ4W = Ixekizumab; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; PBO = Placebo.

See complete footnote on last page of the output.

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

Summary of Adverse Events

By Demographic, Geographic Region, Baseline Disease Severity, Previous Psoriasis Therapy, Duration of Disease Subgroup and MedDRA Preferred Term by Decreasing Frequency within System Organ Class
 Safety Population - Etanercept Approved Countries (per Protocol Addendum (2))
 I1F-MC-RHCD-Addendum(2) - Double-Blind Treatment Period

Page 125 of 181
 12:03 09JAN2020
 PDPM

Subgroup: Baseline BSA category

Category	Subgroup	Risk Difference (95% CI)		
		ETN vs. PBO	IXEQ4W vs. PBO	IXEQ4W vs. ETN
Ns	<20% >=20%			
Treatment-emergent adverse event (TEAE)	<20%	0.00 (-76.38, 76.38)	16.67 (-51.57, 70.73)	16.67 (-51.57, 70.73)
	>=20%	19.44 (-11.77, 46.28)	21.67 (-9.78, 47.61)	2.22 (-23.87, 28.30)
TEAE by severity [1]	<20%	NA	25.00 (-44.42, 65.09)	25.00 (-44.42, 65.09)
	>=20%	13.43 (-15.97, 36.76)	17.50 (-11.07, 39.95)	4.07 (-20.20, 27.68)
Moderate	<20%			
	>=20%			
Severe	<20%			
	>=20%			
Death	<20%			
	>=20%			
Serious adverse event	<20%			
	>=20%			

Notes: ETN = Etanercept; IXEQ4W = Ixekizumab; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; PBO = Placebo.

See complete footnote on last page of the output.

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

Summary of Adverse Events

By Demographic, Geographic Region, Baseline Disease Severity, Previous Psoriasis Therapy, Duration of Disease Subgroup and MedDRA Preferred Term by Decreasing Frequency within System Organ Class
 Safety Population - Etanercept Approved Countries (per Protocol Addendum (2))
 I1F-MC-RHCD-Addendum(2) - Double-Blind Treatment Period

Page 126 of 181
 12:03 09JAN2020
 PDPM

Subgroup: Baseline BSA category

Category	Subgroup	PBO (N=19) n (%)	ETN (N=30) n (%)	IXEQ4W (N=38) n (%)	Total (N=87) n (%)
TEAE related to study treatment	<20%	1 (33.3%)	0	1 (12.5%)	2 (14.3%)
	>=20%	0	3 (11.1%)	6 (20.0%)	9 (12.3%)
Discontinuation from study treatment due to adverse event(including death)	<20%	0	0	0	0
	>=20%	1 (6.3%)	0	0	1 (1.4%)
TEAE of special interest	<20%	0	0	0	0
	>=20%	0	0	0	0
Hepatic	<20%	0	0	0	0
	>=20%	0	0	0	0
Cytopenias	<20%	0	0	0	0
	>=20%	0	0	0	0
Infections	<20%	1 (33.3%)	1 (33.3%)	4 (50.0%)	6 (42.9%)
	>=20%	2 (12.5%)	5 (18.5%)	9 (30.0%)	16 (21.9%)
Allergic Reactions/hypersensitivities	<20%	0	0	0	0
	>=20%	0	0	3 (10.0%)	3 (4.1%)
Potential Anaphylaxis	<20%	0	0	0	0

Notes: ETN = Etanercept; IXEQ4W = Ixekizumab; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; PBO = Placebo.

See complete footnote on last page of the output.

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

Summary of Adverse Events

Page 127 of 181

By Demographic, Geographic Region, Baseline Disease Severity, Previous Psoriasis Therapy, Duration of Disease Subgroup and MedDRA Preferred Term by Decreasing Frequency within System Organ Class
 Safety Population - Etanercept Approved Countries (per Protocol Addendum (2))
 I1F-MC-RHCD-Addendum(2) - Double-Blind Treatment Period

12:03 09JAN2020
 PDPM

Subgroup: Baseline BSA category

Category	Subgroup	p-values[2]		p-values[2]		
		Overall	Treatment* Subgroup	ETN vs. PBO	IXEQ4W vs. PBO	IXEQ4W vs. ETN
TEAE related to study treatment	<20%					
	>=20%					
Discontinuation from study treatment due to adverse event(including death)	<20%					
	>=20%					
TEAE of special interest						
Hepatic	<20%					
	>=20%					
Cytopenias	<20%					
	>=20%					
Infections	<20%	>0.999	0.964	>0.999	>0.999	>0.999
	>=20%	0.358		0.695	0.282	0.369
Allergic Reactions/hypersensitivities	<20%					
	>=20%					
Potential Anaphylaxis	<20%					

Notes: ETN = Etanercept; IXEQ4W = Ixekizumab; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; PBO = Placebo.

See complete footnote on last page of the output.

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

Summary of Adverse Events

Page 128 of 181

By Demographic, Geographic Region, Baseline Disease Severity, Previous Psoriasis Therapy, Duration of Disease Subgroup and MedDRA Preferred Term by Decreasing Frequency within System Organ Class
 Safety Population - Etanercept Approved Countries (per Protocol Addendum (2))
 I1F-MC-RHCD-Addendum(2) - Double-Blind Treatment Period

12:03 09JAN2020
 PDPM

Subgroup: Baseline BSA category

Category	Subgroup	Relative Risk (95% CI) [4]		
		ETN vs. PBO	IXEQ4W vs. PBO	IXEQ4W vs. ETN
TEAE related to study treatment	<20%			
	>=20%			
Discontinuation from study treatment due to adverse event(including death)	<20%			
	>=20%			
TEAE of special interest	<20%			
	>=20%			
Hepatic	<20%			
	>=20%			
Cytopenias	<20%			
	>=20%			
Infections	<20%	1.00 (0.10, 9.61)	1.50 (0.26, 8.58)	1.50 (0.26, 8.58)
	>=20%	1.48 (0.32, 6.77)	2.40 (0.59, 9.80)	1.62 (0.62, 4.24)
Allergic Reactions/hypersensitivities	<20%			
	>=20%			
Potential Anaphylaxis	<20%			

Notes: ETN = Etanercept; IXEQ4W = Ixekizumab; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; PBO = Placebo.

See complete footnote on last page of the output.

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

Summary of Adverse Events

By Demographic, Geographic Region, Baseline Disease Severity, Previous Psoriasis Therapy, Duration of Disease Subgroup and MedDRA Preferred Term by Decreasing Frequency within System Organ Class
 Safety Population - Etanercept Approved Countries (per Protocol Addendum (2))
 I1F-MC-RHCD-Addendum(2) - Double-Blind Treatment Period

Page 129 of 181
 12:03 09JAN2020
 PDPM

Subgroup: Baseline BSA category

Category	Subgroup	Odds Ratio (95% CI)[4]		
		ETN vs. PBO	IXEQ4W vs. PBO	IXEQ4W vs. ETN
TEAE related to study treatment	<20%			
	>=20%			
Discontinuation from study treatment due to adverse event(including death)	<20%			
	>=20%			
TEAE of special interest	<20%			
	>=20%			
Hepatic	<20%			
	>=20%			
Cytopenias	<20%			
	>=20%			
Infections	<20%	1.00 (0.01, 117.33)	2.00 (0.07, 147.05)	2.00 (0.07, 147.05)
	>=20%	1.59 (0.22, 18.70)	3.00 (0.50, 31.95)	1.89 (0.47, 8.32)
Allergic Reactions/hypersensitivities	<20%			
	>=20%			
Potential Anaphylaxis	<20%			
	>=20%			

Notes: ETN = Etanercept; IXEQ4W = Ixekizumab; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; PBO = Placebo.

See complete footnote on last page of the output.

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

Summary of Adverse Events

By Demographic, Geographic Region, Baseline Disease Severity, Previous Psoriasis Therapy, Duration of Disease Subgroup and MedDRA Preferred Term by Decreasing Frequency within System Organ Class
 Safety Population - Etanercept Approved Countries (per Protocol Addendum (2))
 I1F-MC-RHCD-Addendum(2) - Double-Blind Treatment Period

Page 130 of 181
 12:03 09JAN2020
 PDPM

Subgroup: Baseline BSA category

Category	Subgroup	Risk Difference (95% CI)		
		ETN vs. PBO	IXEQ4W vs. PBO	IXEQ4W vs. ETN
TEAE related to study treatment	<20%			
	>=20%			
Discontinuation from study treatment due to adverse event(including death)	<20%			
	>=20%			
TEAE of special interest	<20%			
	>=20%			
Hepatic	<20%			
	>=20%			
Cytopenias	<20%			
	>=20%			
Infections	<20%	0.00 (-76.38, 76.38)	16.67 (-51.57, 70.73)	16.67 (-51.57, 70.73)
	>=20%	6.02 (-21.05, 28.70)	17.50 (-11.07, 39.95)	11.48 (-12.35, 33.82)
Allergic Reactions/hypersensitivities	<20%			
	>=20%			
Potential Anaphylaxis	<20%			
	>=20%			

Notes: ETN = Etanercept; IXEQ4W = Ixekizumab; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; PBO = Placebo.

See complete footnote on last page of the output.

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

Summary of Adverse Events

By Demographic, Geographic Region, Baseline Disease Severity, Previous Psoriasis Therapy, Duration of Disease Subgroup and MedDRA Preferred Term by Decreasing Frequency within System Organ Class
 Safety Population - Etanercept Approved Countries (per Protocol Addendum (2))
 I1F-MC-RHCD-Addendum(2) - Double-Blind Treatment Period

Page 131 of 181
 12:03 09JAN2020
 PDPM

Subgroup: Baseline BSA category

Category	Subgroup	PBO (N=19) n (%)	ETN (N=30) n (%)	IXEQ4W (N=38) n (%)	Total (N=87) n (%)
Potential Anaphylaxis	>=20%	0	0	0	0
Non-anaphylaxis	<20%	0	0	0	0
	>=20%	0	0	3 (10.0%)	3 (4.1%)
Injection-site reactions	<20%	0	0	0	0
	>=20%	0	0	0	0
Malignancies	<20%	0	0	0	0
	>=20%	0	0	0	0
Depressions	<20%	0	0	0	0
	>=20%	0	0	0	0
Interstitial lung disease	<20%	0	0	0	0
	>=20%	0	0	0	0
Specific Inflammatory bowel disease - unadjudicated	<20%	0	0	0	0
	>=20%	0	0	0	0
Inflammatory bowel disease - confirmed by adjudication	<20%	0	0	0	0

Notes: ETN = Etanercept; IXEQ4W = Ixekizumab; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; PBO = Placebo.

See complete footnote on last page of the output.

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

Summary of Adverse Events

By Demographic, Geographic Region, Baseline Disease Severity, Previous Psoriasis Therapy, Duration of Disease Subgroup and MedDRA Preferred Term by Decreasing Frequency within System Organ Class Safety Population - Etanercept Approved Countries (per Protocol Addendum (2)) I1F-MC-RHCD-Addendum(2) - Double-Blind Treatment Period

Page 132 of 181
12:03 09JAN2020
PDPM

Subgroup: Baseline BSA category

Category	Subgroup	p-values[2]		p-values[2]		
		Overall	Treatment* Subgroup	ETN vs. PBO	IXEQ4W vs. PBO	IXEQ4W vs. ETN
Potential Anaphylaxis	>=20%					
Non-anaphylaxis	<20%					
	>=20%					
Injection-site reactions	<20%					
	>=20%					
Malignancies	<20%					
	>=20%					
Depressions	<20%					
	>=20%					
Interstitial lung disease	<20%					
	>=20%					
Specific Inflammatory bowel disease - unadjudicated	<20%					
	>=20%					
Inflammatory bowel disease - confirmed by adjudication	<20%					

Notes: ETN = Etanercept; IXEQ4W = Ixekizumab; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; PBO = Placebo.

See complete footnote on last page of the output.

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

Summary of Adverse Events

By Demographic, Geographic Region, Baseline Disease Severity, Previous Psoriasis Therapy, Duration of Disease Subgroup and MedDRA Preferred Term by Decreasing Frequency within System Organ Class
 Safety Population - Etanercept Approved Countries (per Protocol Addendum (2))
 I1F-MC-RHCD-Addendum(2) - Double-Blind Treatment Period

Page 133 of 181
 12:03 09JAN2020
 PDPM

Subgroup: Baseline BSA category

Category	Subgroup	Relative Risk (95% CI) [4]		
		ETN vs. PBO	IXEQ4W vs. PBO	IXEQ4W vs. ETN
Potential Anaphylaxis	>=20%			
Non-anaphylaxis	<20%			
	>=20%			
Injection-site reactions	<20%			
	>=20%			
Malignancies	<20%			
	>=20%			
Depressions	<20%			
	>=20%			
Interstitial lung disease	<20%			
	>=20%			
Specific Inflammatory bowel disease - unadjudicated	<20%			
	>=20%			
Inflammatory bowel disease - confirmed by adjudication	<20%			

Notes: ETN = Etanercept; IXEQ4W = Ixekizumab; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; PBO = Placebo.

See complete footnote on last page of the output.

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

Summary of Adverse Events

By Demographic, Geographic Region, Baseline Disease Severity, Previous Psoriasis Therapy, Duration of Disease Subgroup and MedDRA Preferred Term by Decreasing Frequency within System Organ Class
 Safety Population - Etanercept Approved Countries (per Protocol Addendum (2))
 I1F-MC-RHCD-Addendum(2) - Double-Blind Treatment Period

Page 134 of 181
 12:03 09JAN2020
 PDPM

Subgroup: Baseline BSA category

Category	Subgroup	Odds Ratio (95% CI)[4]		
		ETN vs. PBO	IXEQ4W vs. PBO	IXEQ4W vs. ETN
Potential Anaphylaxis	>=20%			
Non-anaphylaxis	<20%			
	>=20%			
Injection-site reactions	<20%			
	>=20%			
Malignancies	<20%			
	>=20%			
Depressions	<20%			
	>=20%			
Interstitial lung disease	<20%			
	>=20%			
Specific Inflammatory bowel disease - unadjudicated	<20%			
	>=20%			
Inflammatory bowel disease - confirmed by adjudication	<20%			

Notes: ETN = Etanercept; IXEQ4W = Ixekizumab; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; PBO = Placebo.

See complete footnote on last page of the output.

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

Summary of Adverse Events

By Demographic, Geographic Region, Baseline Disease Severity, Previous Psoriasis Therapy, Duration of Disease Subgroup and MedDRA Preferred Term by Decreasing Frequency within System Organ Class
 Safety Population - Etanercept Approved Countries (per Protocol Addendum (2))
 I1F-MC-RHCD-Addendum(2) - Double-Blind Treatment Period

Page 135 of 181
 12:03 09JAN2020
 PDPM

Subgroup: Baseline BSA category

Category	Subgroup	Risk Difference (95% CI)		
		ETN vs. PBO	IXEQ4W vs. PBO	IXEQ4W vs. ETN
Potential Anaphylaxis	>=20%			
Non-anaphylaxis	<20%			
	>=20%			
Injection-site reactions	<20%			
	>=20%			
Malignancies	<20%			
	>=20%			
Depressions	<20%			
	>=20%			
Interstitial lung disease	<20%			
	>=20%			
Specific Inflammatory bowel disease - unadjudicated	<20%			
	>=20%			
Inflammatory bowel disease - confirmed by adjudication	<20%			

Notes: ETN = Etanercept; IXEQ4W = Ixekizumab; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; PBO = Placebo.

See complete footnote on last page of the output.

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

Summary of Adverse Events

By Demographic, Geographic Region, Baseline Disease Severity, Previous Psoriasis Therapy, Duration of Disease Subgroup and MedDRA Preferred Term by Decreasing Frequency within System Organ Class
 Safety Population - Etanercept Approved Countries (per Protocol Addendum (2))
 I1F-MC-RHCD-Addendum(2) - Double-Blind Treatment Period

Page 136 of 181
 12:03 09JAN2020
 PDPM

Subgroup: Baseline BSA category

Category	Subgroup	PBO (N=19) n (%)	ETN (N=30) n (%)	IXEQ4W (N=38) n (%)	Total (N=87) n (%)
Inflammatory bowel disease - confirmed by adjudication	>=20%	0	0	1 (3.3%)	1 (1.4%)

Notes: ETN = Etanercept; IXEQ4W = Ixekizumab; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; PBO = Placebo.

See complete footnote on last page of the output.

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

Summary of Adverse Events

By Demographic, Geographic Region, Baseline Disease Severity, Previous Psoriasis Therapy, Duration of Disease Subgroup and MedDRA Preferred Term by Decreasing Frequency within System Organ Class
 Safety Population - Etanercept Approved Countries (per Protocol Addendum (2))
 I1F-MC-RHCD-Addendum(2) - Double-Blind Treatment Period

Page 137 of 181
 12:03 09JAN2020
 PDPM

Subgroup: Baseline BSA category

Category	Subgroup	p-values[2]		p-values[2]		
		Overall	Treatment* Subgroup	ETN vs. PBO	IXEQ4W vs. PBO	IXEQ4W vs. ETN

Inflammatory bowel disease - >=20%
 confirmed by adjudication

Notes: ETN = Etanercept; IXEQ4W = Ixekizumab; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; PBO = Placebo.

See complete footnote on last page of the output.

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

Summary of Adverse Events

By Demographic, Geographic Region, Baseline Disease Severity, Previous Psoriasis Therapy, Duration of Disease Subgroup and MedDRA Preferred Term by Decreasing Frequency within System Organ Class
 Safety Population - Etanercept Approved Countries (per Protocol Addendum (2))
 I1F-MC-RHCD-Addendum(2) - Double-Blind Treatment Period

Page 138 of 181
 12:03 09JAN2020
 PDPM

Subgroup: Baseline BSA category

		Relative Risk (95% CI) [4]		
Category	Subgroup	ETN vs. PBO	IXEQ4W vs. PBO	IXEQ4W vs. ETN
Inflammatory bowel disease - >=20% confirmed by adjudication				

Notes: ETN = Etanercept; IXEQ4W = Ixekizumab; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; PBO = Placebo.

See complete footnote on last page of the output.

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

Summary of Adverse Events

By Demographic, Geographic Region, Baseline Disease Severity, Previous Psoriasis Therapy, Duration of Disease Subgroup and MedDRA Preferred Term by Decreasing Frequency within System Organ Class
 Safety Population - Etanercept Approved Countries (per Protocol Addendum (2))
 I1F-MC-RHCD-Addendum(2) - Double-Blind Treatment Period

Page 139 of 181
 12:03 09JAN2020
 PDPM

Subgroup: Baseline BSA category

		Odds Ratio (95% CI)[4]		
Category	Subgroup	ETN vs. PBO	IXEQ4W vs. PBO	IXEQ4W vs. ETN
Inflammatory bowel disease - >=20% confirmed by adjudication				

Notes: ETN = Etanercept; IXEQ4W = Ixekizumab; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; PBO = Placebo.

See complete footnote on last page of the output.

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

Summary of Adverse Events

By Demographic, Geographic Region, Baseline Disease Severity, Previous Psoriasis Therapy, Duration of Disease Subgroup and MedDRA Preferred Term by Decreasing Frequency within System Organ Class
 Safety Population - Etanercept Approved Countries (per Protocol Addendum (2))
 I1F-MC-RHCD-Addendum(2) - Double-Blind Treatment Period

Page 140 of 181
 12:03 09JAN2020
 PDPM

Subgroup: Baseline BSA category

Category	Subgroup	Risk Difference (95% CI)		
		ETN vs. PBO	IXEQ4W vs. PBO	IXEQ4W vs. ETN
Inflammatory bowel disease - >=20% confirmed by adjudication				

Notes: ETN = Etanercept; IXEQ4W = Ixekizumab; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; PBO = Placebo.

See complete footnote on last page of the output.

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

Summary of Adverse Events

By Demographic, Geographic Region, Baseline Disease Severity, Previous Psoriasis Therapy, Duration of Disease Subgroup and MedDRA Preferred Term by Decreasing Frequency within System Organ Class
 Safety Population - Etanercept Approved Countries (per Protocol Addendum (2))
 I1F-MC-RHCD-Addendum(2) - Double-Blind Treatment Period

Page 141 of 181
 12:03 09JAN2020
 PDPM

Subgroup: Previous non-biologic systemic therapy

Category	Subgroup	PBO (N=19) n (%)	ETN (N=30) n (%)	IXEQ4W (N=38) n (%)	Total (N=87) n (%)
Ns	Never used	15	15	27	57
	Ever used	4	15	11	30
Treatment-emergent adverse event (TEAE)	Never used	3 (20.0%)	7 (46.7%)	11 (40.7%)	21 (36.8%)
	Ever used	2 (50.0%)	6 (40.0%)	7 (63.6%)	15 (50.0%)
TEAE by severity [1] Mild	Never used	1 (6.7%)	5 (33.3%)	7 (25.9%)	13 (22.8%)
	Ever used	1 (25.0%)	2 (13.3%)	4 (36.4%)	7 (23.3%)
Moderate	Never used	2 (13.3%)	1 (6.7%)	4 (14.8%)	7 (12.3%)
	Ever used	1 (25.0%)	3 (20.0%)	3 (27.3%)	7 (23.3%)
Severe	Never used	0	1 (6.7%)	0	1 (1.8%)
	Ever used	0	1 (6.7%)	0	1 (3.3%)
Death	Never used	0	0	0	0
	Ever used	0	0	0	0
Serious adverse event	Never used	0	1 (6.7%)	0	1 (1.8%)
	Ever used	0	0	1 (9.1%)	1 (3.3%)

Notes: ETN = Etanercept; IXEQ4W = Ixekizumab; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; PBO = Placebo.

See complete footnote on last page of the output.

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

Summary of Adverse Events

Page 142 of 181

By Demographic, Geographic Region, Baseline Disease Severity, Previous Psoriasis Therapy, Duration of Disease Subgroup and MedDRA Preferred Term by Decreasing Frequency within System Organ Class
 Safety Population - Etanercept Approved Countries (per Protocol Addendum (2))
 I1F-MC-RHCD-Addendum(2) - Double-Blind Treatment Period

12:03 09JAN2020
 PDPM

Subgroup: Previous non-biologic systemic therapy

Category	Subgroup	p-values[2]		p-values[2]		
		Overall	Treatment* Subgroup	ETN vs. PBO	IXEQ4W vs. PBO	IXEQ4W vs. ETN
Ns	Never used Ever used					
Treatment-emergent adverse event (TEAE)	Never used	0.283	0.422	0.245	0.306	0.754
	Ever used	0.617		>0.999	>0.999	0.428
TEAE by severity [1] Mild	Never used	0.205	0.250	0.169	0.222	0.726
	Ever used	0.366		0.530	>0.999	0.348
Moderate	Never used					
	Ever used					
Severe	Never used					
	Ever used					
Death	Never used					
	Ever used					
Serious adverse event	Never used					
	Ever used					

Notes: ETN = Etanercept; IXEQ4W = Ixekizumab; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; PBO = Placebo.

See complete footnote on last page of the output.

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

Summary of Adverse Events

By Demographic, Geographic Region, Baseline Disease Severity, Previous Psoriasis Therapy, Duration of Disease Subgroup and MedDRA Preferred Term by Decreasing Frequency within System Organ Class
 Safety Population - Etanercept Approved Countries (per Protocol Addendum (2))
 I1F-MC-RHCD-Addendum(2) - Double-Blind Treatment Period

Page 143 of 181
 12:03 09JAN2020
 PDPM

Subgroup: Previous non-biologic systemic therapy

Category	Subgroup	Relative Risk (95% CI) [4]		
		ETN vs. PBO	IXEQ4W vs. PBO	IXEQ4W vs. ETN
Ns	Never used Ever used			
Treatment-emergent adverse event (TEAE)	Never used	2.33 (0.74, 7.35)	2.04 (0.67, 6.18)	0.87 (0.43, 1.77)
	Ever used	0.80 (0.25, 2.55)	1.27 (0.43, 3.74)	1.59 (0.74, 3.42)
TEAE by severity [1] Mild	Never used	5.00 (0.66, 37.85)	3.89 (0.53, 28.68)	0.78 (0.30, 2.03)
	Ever used	0.53 (0.06, 4.50)	1.45 (0.22, 9.43)	2.73 (0.60, 12.33)
Moderate	Never used			
	Ever used			
Severe	Never used			
	Ever used			
Death	Never used			
	Ever used			
Serious adverse event	Never used			
	Ever used			

Notes: ETN = Etanercept; IXEQ4W = Ixekizumab; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; PBO = Placebo.

See complete footnote on last page of the output.

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

Summary of Adverse Events

By Demographic, Geographic Region, Baseline Disease Severity, Previous Psoriasis Therapy, Duration of Disease Subgroup and MedDRA Preferred Term by Decreasing Frequency within System Organ Class
 Safety Population - Etanercept Approved Countries (per Protocol Addendum (2))
 I1F-MC-RHCD-Addendum(2) - Double-Blind Treatment Period

Page 144 of 181
 12:03 09JAN2020
 PDPM

Subgroup: Previous non-biologic systemic therapy

Category	Subgroup	Odds Ratio (95% CI)[4]		
		ETN vs. PBO	IXEQ4W vs. PBO	IXEQ4W vs. ETN
Ns	Never used Ever used			
Treatment-emergent adverse event (TEAE)	Never used	3.50 (0.55, 26.35)	2.75 (0.54, 18.32)	0.79 (0.18, 3.40)
	Ever used	0.67 (0.04, 11.86)	1.75 (0.09, 32.48)	2.63 (0.41, 17.79)
TEAE by severity [1] Mild	Never used	7.00 (0.60, 354.17)	4.90 (0.51, 236.32)	0.70 (0.15, 3.59)
	Ever used	0.46 (0.02, 36.21)	1.71 (0.09, 112.18)	3.71 (0.39, 48.31)
Moderate	Never used			
	Ever used			
Severe	Never used			
	Ever used			
Death	Never used			
	Ever used			
Serious adverse event	Never used			
	Ever used			

Notes: ETN = Etanercept; IXEQ4W = Ixekizumab; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; PBO = Placebo.

See complete footnote on last page of the output.

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

Summary of Adverse Events

Page 145 of 181
12:03 09JAN2020
PDPM

By Demographic, Geographic Region, Baseline Disease Severity, Previous Psoriasis Therapy, Duration of Disease Subgroup and MedDRA Preferred Term by Decreasing Frequency within System Organ Class
Safety Population - Etanercept Approved Countries (per Protocol Addendum (2))
I1F-MC-RHCD-Addendum(2) - Double-Blind Treatment Period

Subgroup: Previous non-biologic systemic therapy

Category	Subgroup	Risk Difference (95% CI)		
		ETN vs. PBO	IXEQ4W vs. PBO	IXEQ4W vs. ETN
Ns	Never used Ever used			
Treatment-emergent adverse event (TEAE)	Never used	26.67 (-8.38, 57.79)	20.74 (-10.53, 46.43)	-5.93 (-37.02, 25.47)
	Ever used	-10.00 (-60.24, 40.81)	13.64 (-42.13, 66.03)	23.64 (-16.52, 58.44)
TEAE by severity [1] Mild	Never used	26.67 (-4.24, 55.62)	19.26 (-10.51, 41.04)	-7.41 (-38.55, 20.90)
	Ever used	-11.67 (-66.18, 26.60)	11.36 (-47.17, 55.38)	23.03 (-12.42, 57.32)
Moderate	Never used			
	Ever used			
Severe	Never used			
	Ever used			
Death	Never used			
	Ever used			
Serious adverse event	Never used			
	Ever used			

Notes: ETN = Etanercept; IXEQ4W = Ixekizumab; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; PBO = Placebo.

See complete footnote on last page of the output.

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

Summary of Adverse Events

By Demographic, Geographic Region, Baseline Disease Severity, Previous Psoriasis Therapy, Duration of Disease Subgroup and MedDRA Preferred Term by Decreasing Frequency within System Organ Class
 Safety Population - Etanercept Approved Countries (per Protocol Addendum (2))
 I1F-MC-RHCD-Addendum(2) - Double-Blind Treatment Period

Page 146 of 181
 12:03 09JAN2020
 PDPM

Subgroup: Previous non-biologic systemic therapy

Category	Subgroup	PBO (N=19) n (%)	ETN (N=30) n (%)	IXEQ4W (N=38) n (%)	Total (N=87) n (%)
TEAE related to study treatment	Never used	0	3 (20.0%)	7 (25.9%)	10 (17.5%)
	Ever used	1 (25.0%)	0	0	1 (3.3%)
Discontinuation from study treatment due to adverse event(including death)	Never used	1 (6.7%)	0	0	1 (1.8%)
	Ever used	0	0	0	0
TEAE of special interest Hepatic	Never used	0	0	0	0
	Ever used	0	0	0	0
Cytopenias	Never used	0	0	0	0
	Ever used	0	0	0	0
Infections	Never used	1 (6.7%)	3 (20.0%)	9 (33.3%)	13 (22.8%)
	Ever used	2 (50.0%)	3 (20.0%)	4 (36.4%)	9 (30.0%)
Allergic Reactions/hypersensitivities	Never used	0	0	3 (11.1%)	3 (5.3%)
	Ever used	0	0	0	0
Potential Anaphylaxis	Never used	0	0	0	0

Notes: ETN = Etanercept; IXEQ4W = Ixekizumab; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; PBO = Placebo.

See complete footnote on last page of the output.

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

Summary of Adverse Events

Page 147 of 181

By Demographic, Geographic Region, Baseline Disease Severity, Previous Psoriasis Therapy, Duration of Disease Subgroup and MedDRA Preferred Term by Decreasing Frequency within System Organ Class
 Safety Population - Etanercept Approved Countries (per Protocol Addendum (2))
 I1F-MC-RHCD-Addendum(2) - Double-Blind Treatment Period

12:03 09JAN2020
 PDPM

Subgroup: Previous non-biologic systemic therapy

Category	Subgroup	p-values[2]		p-values[2]		
		Overall	Treatment* Subgroup	ETN vs. PBO	IXEQ4W vs. PBO	IXEQ4W vs. ETN
TEAE related to study treatment	Never used					
	Ever used					
Discontinuation from study treatment due to adverse event(including death)	Never used					
	Ever used					
TEAE of special interest Hepatic	Never used					
	Ever used					
Cytopenias	Never used					
	Ever used					
Infections	Never used	0.139	0.322	0.598	0.068	0.485
	Ever used	0.426		0.272	>0.999	0.407
Allergic Reactions/hypersensitivities	Never used					
	Ever used					
Potential Anaphylaxis	Never used					

Notes: ETN = Etanercept; IXEQ4W = Ixekizumab; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; PBO = Placebo.

See complete footnote on last page of the output.

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

Summary of Adverse Events

By Demographic, Geographic Region, Baseline Disease Severity, Previous Psoriasis Therapy, Duration of Disease Subgroup and MedDRA Preferred Term by Decreasing Frequency within System Organ Class
 Safety Population - Etanercept Approved Countries (per Protocol Addendum (2))
 I1F-MC-RHCD-Addendum(2) - Double-Blind Treatment Period

Page 148 of 181
 12:03 09JAN2020
 PDPM

Subgroup: Previous non-biologic systemic therapy

Category	Subgroup	Relative Risk (95% CI) [4]		
		ETN vs. PBO	IXEQ4W vs. PBO	IXEQ4W vs. ETN
TEAE related to study treatment	Never used			
	Ever used			
Discontinuation from study treatment due to adverse event(including death)	Never used			
	Ever used			
TEAE of special interest Hepatic	Never used			
	Ever used			
Cytopenias	Never used			
	Ever used			
Infections	Never used	3.00 (0.35, 25.68)	5.00 (0.70, 35.75)	1.67 (0.53, 5.23)
	Ever used	0.40 (0.10, 1.64)	0.73 (0.21, 2.55)	1.82 (0.51, 6.53)
Allergic Reactions/hypersensitivities	Never used			
	Ever used			
Potential Anaphylaxis	Never used			

Notes: ETN = Etanercept; IXEQ4W = Ixekizumab; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; PBO = Placebo.

See complete footnote on last page of the output.

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

Summary of Adverse Events

By Demographic, Geographic Region, Baseline Disease Severity, Previous Psoriasis Therapy, Duration of Disease Subgroup and MedDRA Preferred Term by Decreasing Frequency within System Organ Class
 Safety Population - Etanercept Approved Countries (per Protocol Addendum (2))
 I1F-MC-RHCD-Addendum(2) - Double-Blind Treatment Period

Page 149 of 181
 12:03 09JAN2020
 PDPM

Subgroup: Previous non-biologic systemic therapy

Category	Subgroup	Odds Ratio (95% CI)[4]		
		ETN vs. PBO	IXEQ4W vs. PBO	IXEQ4W vs. ETN
TEAE related to study treatment	Never used			
	Ever used			
Discontinuation from study treatment due to adverse event(including death)	Never used			
	Ever used			
TEAE of special interest	Never used			
	Ever used			
Cytopenias	Never used			
	Ever used			
Infections	Never used	3.50 (0.23, 196.61)	7.00 (0.77, 328.30)	2.00 (0.38, 13.63)
	Ever used	0.25 (0.01, 5.20)	0.57 (0.03, 11.27)	2.29 (0.28, 19.90)
Allergic Reactions/hypersensitivities	Never used			
	Ever used			
Potential Anaphylaxis	Never used			

Notes: ETN = Etanercept; IXEQ4W = Ixekizumab; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; PBO = Placebo.

See complete footnote on last page of the output.

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

Summary of Adverse Events

By Demographic, Geographic Region, Baseline Disease Severity, Previous Psoriasis Therapy, Duration of Disease Subgroup and MedDRA Preferred Term by Decreasing Frequency within System Organ Class
 Safety Population - Etanercept Approved Countries (per Protocol Addendum (2))
 I1F-MC-RHCD-Addendum(2) - Double-Blind Treatment Period

Page 150 of 181
 12:03 09JAN2020
 PDPM

Subgroup: Previous non-biologic systemic therapy

Category	Subgroup	Risk Difference (95% CI)		
		ETN vs. PBO	IXEQ4W vs. PBO	IXEQ4W vs. ETN
TEAE related to study treatment	Never used			
	Ever used			
Discontinuation from study treatment due to adverse event(including death)	Never used			
	Ever used			
TEAE of special interest	Never used			
	Ever used			
Cytopenias	Never used			
	Ever used			
Infections	Never used	13.33 (-14.85, 43.32)	26.67 (-2.26, 48.93)	13.33 (-18.18, 39.03)
	Ever used	-30.00 (-76.03, 21.27)	-13.64 (-66.03, 42.13)	16.36 (-21.70, 52.03)
Allergic Reactions/hypersensitivities	Never used			
	Ever used			
Potential Anaphylaxis	Never used			

Notes: ETN = Etanercept; IXEQ4W = Ixekizumab; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; PBO = Placebo.

See complete footnote on last page of the output.

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

Summary of Adverse Events

By Demographic, Geographic Region, Baseline Disease Severity, Previous Psoriasis Therapy, Duration of Disease Subgroup and MedDRA Preferred Term by Decreasing Frequency within System Organ Class
 Safety Population - Etanercept Approved Countries (per Protocol Addendum (2))
 I1F-MC-RHCD-Addendum(2) - Double-Blind Treatment Period

Page 151 of 181
 12:03 09JAN2020
 PDPM

Subgroup: Previous non-biologic systemic therapy

Category	Subgroup	PBO (N=19) n (%)	ETN (N=30) n (%)	IXEQ4W (N=38) n (%)	Total (N=87) n (%)
Potential Anaphylaxis	Ever used	0	0	0	0
Non-anaphylaxis	Never used	0	0	3 (11.1%)	3 (5.3%)
	Ever used	0	0	0	0
Injection-site reactions	Never used	0	0	0	0
	Ever used	0	0	0	0
Malignancies	Never used	0	0	0	0
	Ever used	0	0	0	0
Depressions	Never used	0	0	0	0
	Ever used	0	0	0	0
Interstitial lung disease	Never used	0	0	0	0
	Ever used	0	0	0	0
Specific Inflammatory bowel disease - unadjudicated	Never used	0	0	0	0
	Ever used	0	0	0	0
Inflammatory bowel disease - confirmed by adjudication	Never used	0	0	1 (3.7%)	1 (1.8%)

Notes: ETN = Etanercept; IXEQ4W = Ixekizumab; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; PBO = Placebo.

See complete footnote on last page of the output.

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

Summary of Adverse Events

By Demographic, Geographic Region, Baseline Disease Severity, Previous Psoriasis Therapy, Duration of Disease Subgroup and MedDRA Preferred Term by Decreasing Frequency within System Organ Class
 Safety Population - Etanercept Approved Countries (per Protocol Addendum (2))
 I1F-MC-RHCD-Addendum(2) - Double-Blind Treatment Period

Page 152 of 181
 12:03 09JAN2020
 PDPM

Subgroup: Previous non-biologic systemic therapy

Category	Subgroup	p-values[2]		p-values[2]		
		Overall	Treatment* Subgroup	ETN vs. PBO	IXEQ4W vs. PBO	IXEQ4W vs. ETN
Potential Anaphylaxis	Ever used					
Non-anaphylaxis	Never used					
	Ever used					
Injection-site reactions	Never used					
	Ever used					
Malignancies	Never used					
	Ever used					
Depressions	Never used					
	Ever used					
Interstitial lung disease	Never used					
	Ever used					
Specific Inflammatory bowel disease - unadjudicated	Never used					
	Ever used					
Inflammatory bowel disease - confirmed by adjudication	Never used					

Notes: ETN = Etanercept; IXEQ4W = Ixekizumab; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; PBO = Placebo.

See complete footnote on last page of the output.

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

Summary of Adverse Events

By Demographic, Geographic Region, Baseline Disease Severity, Previous Psoriasis Therapy, Duration of Disease Subgroup and MedDRA Preferred Term by Decreasing Frequency within System Organ Class
 Safety Population - Etanercept Approved Countries (per Protocol Addendum (2))
 I1F-MC-RHCD-Addendum(2) - Double-Blind Treatment Period

Page 153 of 181
 12:03 09JAN2020
 PDPM

Subgroup: Previous non-biologic systemic therapy

Category	Subgroup	Relative Risk (95% CI) [4]		
		ETN vs. PBO	IXEQ4W vs. PBO	IXEQ4W vs. ETN
Potential Anaphylaxis	Ever used			
Non-anaphylaxis	Never used Ever used			
Injection-site reactions	Never used Ever used			
Malignancies	Never used Ever used			
Depressions	Never used Ever used			
Interstitial lung disease	Never used Ever used			
Specific Inflammatory bowel disease - unadjudicated	Never used Ever used			
Inflammatory bowel disease - confirmed by adjudication	Never used			

Notes: ETN = Etanercept; IXEQ4W = Ixekizumab; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; PBO = Placebo.

See complete footnote on last page of the output.

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

Summary of Adverse Events

By Demographic, Geographic Region, Baseline Disease Severity, Previous Psoriasis Therapy, Duration of Disease Subgroup and MedDRA Preferred Term by Decreasing Frequency within System Organ Class Safety Population - Etanercept Approved Countries (per Protocol Addendum (2)) I1F-MC-RHCD-Addendum(2) - Double-Blind Treatment Period

Page 154 of 181
12:03 09JAN2020
PDPM

Subgroup: Previous non-biologic systemic therapy

Category	Subgroup	Odds Ratio (95% CI)[4]		
		ETN vs. PBO	IXEQ4W vs. PBO	IXEQ4W vs. ETN
Potential Anaphylaxis	Ever used			
Non-anaphylaxis	Never used			
	Ever used			
Injection-site reactions	Never used			
	Ever used			
Malignancies	Never used			
	Ever used			
Depressions	Never used			
	Ever used			
Interstitial lung disease	Never used			
	Ever used			
Specific Inflammatory bowel disease - unadjudicated	Never used			
	Ever used			
Inflammatory bowel disease - confirmed by adjudication	Never used			

Notes: ETN = Etanercept; IXEQ4W = Ixekizumab; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; PBO = Placebo.

See complete footnote on last page of the output.

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

Summary of Adverse Events

Page 155 of 181

By Demographic, Geographic Region, Baseline Disease Severity, Previous Psoriasis Therapy, Duration of Disease Subgroup and MedDRA Preferred Term by Decreasing Frequency within System Organ Class
 Safety Population - Etanercept Approved Countries (per Protocol Addendum (2))
 I1F-MC-RHCD-Addendum(2) - Double-Blind Treatment Period

12:03 09JAN2020
 PDPM

Subgroup: Previous non-biologic systemic therapy

Category	Subgroup	Risk Difference (95% CI)		
		ETN vs. PBO	IXEQ4W vs. PBO	IXEQ4W vs. ETN
Potential Anaphylaxis	Ever used			
Non-anaphylaxis	Never used			
	Ever used			
Injection-site reactions	Never used			
	Ever used			
Malignancies	Never used			
	Ever used			
Depressions	Never used			
	Ever used			
Interstitial lung disease	Never used			
	Ever used			
Specific Inflammatory bowel disease - unadjudicated	Never used			
	Ever used			
Inflammatory bowel disease - confirmed by adjudication	Never used			

Notes: ETN = Etanercept; IXEQ4W = Ixekizumab; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; PBO = Placebo.

See complete footnote on last page of the output.

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

Summary of Adverse Events

By Demographic, Geographic Region, Baseline Disease Severity, Previous Psoriasis Therapy, Duration of Disease Subgroup and MedDRA Preferred Term by Decreasing Frequency within System Organ Class
 Safety Population - Etanercept Approved Countries (per Protocol Addendum (2))
 I1F-MC-RHCD-Addendum(2) - Double-Blind Treatment Period

Page 156 of 181
 12:03 09JAN2020
 PDPM

Subgroup: Previous non-biologic systemic therapy

Category	Subgroup	PBO (N=19) n (%)	ETN (N=30) n (%)	IXEQ4W (N=38) n (%)	Total (N=87) n (%)
Inflammatory bowel disease - confirmed by adjudication	Ever used	0	0	0	0

Notes: ETN = Etanercept; IXEQ4W = Ixekizumab; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; PBO = Placebo.

See complete footnote on last page of the output.

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

Summary of Adverse Events

By Demographic, Geographic Region, Baseline Disease Severity, Previous Psoriasis Therapy, Duration of Disease Subgroup and MedDRA Preferred Term by Decreasing Frequency within System Organ Class
 Safety Population - Etanercept Approved Countries (per Protocol Addendum (2))
 I1F-MC-RHCD-Addendum(2) - Double-Blind Treatment Period

Page 157 of 181
 12:03 09JAN2020
 PDPM

Subgroup: Previous non-biologic systemic therapy

Category	Subgroup	p-values[2]		p-values[2]		
		Overall	Treatment* Subgroup	ETN vs. PBO	IXEQ4W vs. PBO	IXEQ4W vs. ETN

Inflammatory bowel disease - Ever used
 confirmed by adjudication

Notes: ETN = Etanercept; IXEQ4W = Ixekizumab; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; PBO = Placebo.

See complete footnote on last page of the output.

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

Summary of Adverse Events

By Demographic, Geographic Region, Baseline Disease Severity, Previous Psoriasis Therapy, Duration of Disease Subgroup and MedDRA Preferred Term by Decreasing Frequency within System Organ Class
 Safety Population - Etanercept Approved Countries (per Protocol Addendum (2))
 I1F-MC-RHCD-Addendum(2) - Double-Blind Treatment Period

Page 158 of 181
 12:03 09JAN2020
 PDPM

Subgroup: Previous non-biologic systemic therapy

		Relative Risk (95% CI) [4]		
Category	Subgroup	ETN vs. PBO	IXEQ4W vs. PBO	IXEQ4W vs. ETN

Inflammatory bowel disease - Ever used confirmed by adjudication

Notes: ETN = Etanercept; IXEQ4W = Ixekizumab; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; PBO = Placebo.

See complete footnote on last page of the output.

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

Summary of Adverse Events

By Demographic, Geographic Region, Baseline Disease Severity, Previous Psoriasis Therapy, Duration of Disease Subgroup and MedDRA Preferred Term by Decreasing Frequency within System Organ Class
 Safety Population - Etanercept Approved Countries (per Protocol Addendum (2))
 I1F-MC-RHCD-Addendum(2) - Double-Blind Treatment Period

Page 159 of 181
 12:03 09JAN2020
 PDPM

Subgroup: Previous non-biologic systemic therapy

		Odds Ratio (95% CI)[4]		
Category	Subgroup	ETN vs. PBO	IXEQ4W vs. PBO	IXEQ4W vs. ETN

Inflammatory bowel disease - Ever used confirmed by adjudication

Notes: ETN = Etanercept; IXEQ4W = Ixekizumab; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; PBO = Placebo.

See complete footnote on last page of the output.

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

Summary of Adverse Events

Page 160 of 181

By Demographic, Geographic Region, Baseline Disease Severity, Previous Psoriasis Therapy, Duration of Disease Subgroup and MedDRA Preferred Term by Decreasing Frequency within System Organ Class
 Safety Population - Etanercept Approved Countries (per Protocol Addendum (2))
 I1F-MC-RHCD-Addendum(2) - Double-Blind Treatment Period

12:03 09JAN2020
 PDPM

Subgroup: Previous non-biologic systemic therapy

		Risk Difference (95% CI)		
Category	Subgroup	ETN vs. PBO	IXEQ4W vs. PBO	IXEQ4W vs. ETN

Inflammatory bowel disease - Ever used confirmed by adjudication

Notes: ETN = Etanercept; IXEQ4W = Ixekizumab; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; PBO = Placebo.

See complete footnote on last page of the output.

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

Summary of Adverse Events

Page 161 of 181

By Demographic, Geographic Region, Baseline Disease Severity, Previous Psoriasis Therapy, Duration of Disease Subgroup and MedDRA Preferred Term by Decreasing Frequency within System Organ Class
 Safety Population - Etanercept Approved Countries (per Protocol Addendum (2))
 I1F-MC-RHCD-Addendum(2) - Double-Blind Treatment Period

12:03 09JAN2020
 PDPM

Subgroup: Duration of disease

Category	Subgroup	PBO (N=19) n (%)	ETN (N=30) n (%)	IXEQ4W (N=38) n (%)	Total (N=87) n (%)
Ns	>0.5 year and <=2 years	7	5	11	23
	>2 years	12	23	25	60
Treatment-emergent adverse event (TEAE)	>0.5 year and <=2 years	1 (14.3%)	0	5 (45.5%)	6 (26.1%)
	>2 years	4 (33.3%)	13 (56.5%)	12 (48.0%)	29 (48.3%)
TEAE by severity [1] Mild	>0.5 year and <=2 years	1 (14.3%)	0	3 (27.3%)	4 (17.4%)
	>2 years	1 (8.3%)	7 (30.4%)	8 (32.0%)	16 (26.7%)
Moderate	>0.5 year and <=2 years	0	0	2 (18.2%)	2 (8.7%)
	>2 years	3 (25.0%)	4 (17.4%)	4 (16.0%)	11 (18.3%)
Severe	>0.5 year and <=2 years	0	0	0	0
	>2 years	0	2 (8.7%)	0	2 (3.3%)
Death	>0.5 year and <=2 years	0	0	0	0
	>2 years	0	0	0	0
Serious adverse event	>0.5 year and <=2 years	0	0	0	0
	>2 years	0	1 (4.3%)	1 (4.0%)	2 (3.3%)

Notes: ETN = Etanercept; IXEQ4W = Ixekizumab; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; PBO = Placebo.

See complete footnote on last page of the output.

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

Summary of Adverse Events

Page 162 of 181

By Demographic, Geographic Region, Baseline Disease Severity, Previous Psoriasis Therapy, Duration of Disease Subgroup and MedDRA Preferred Term by Decreasing Frequency within System Organ Class
 Safety Population - Etanercept Approved Countries (per Protocol Addendum (2))
 I1F-MC-RHCD-Addendum(2) - Double-Blind Treatment Period

12:03 09JAN2020
 PDPM

Subgroup: Duration of disease

Category	Subgroup	p-values[2]		p-values[2]		
		Overall	Treatment* Subgroup	ETN vs. PBO	IXEQ4W vs. PBO	IXEQ4W vs. ETN
Ns	>0.5 year and <=2 years >2 years					
Treatment-emergent adverse event (TEAE)	>0.5 year and <=2 years >2 years	0.155 0.420	0.361	>0.999 0.289	0.316 0.491	0.119 0.578
TEAE by severity [1]						
Mild	>0.5 year and <=2 years >2 years	0.783 0.308	0.593	>0.999 0.216	>0.999 0.220	0.509 >0.999
Moderate	>0.5 year and <=2 years >2 years					
Severe	>0.5 year and <=2 years >2 years					
Death	>0.5 year and <=2 years >2 years					
Serious adverse event	>0.5 year and <=2 years >2 years					

Notes: ETN = Etanercept; IXEQ4W = Ixekizumab; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; PBO = Placebo.

See complete footnote on last page of the output.

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

Summary of Adverse Events

By Demographic, Geographic Region, Baseline Disease Severity, Previous Psoriasis Therapy, Duration of Disease Subgroup and MedDRA Preferred Term by Decreasing Frequency within System Organ Class
 Safety Population - Etanercept Approved Countries (per Protocol Addendum (2))
 I1F-MC-RHCD-Addendum(2) - Double-Blind Treatment Period

Page 163 of 181
 12:03 09JAN2020
 PDPM

Subgroup: Duration of disease

Category	Subgroup	Relative Risk (95% CI) [4]		
		ETN vs. PBO	IXEQ4W vs. PBO	IXEQ4W vs. ETN
Ns	>0.5 year and <=2 years >2 years			
Treatment-emergent adverse event (TEAE)	>0.5 year and <=2 years >2 years	0.45 (0.02, 9.18) 1.70 (0.71, 4.07)	3.18 (0.46, 21.85) 1.44 (0.59, 3.54)	5.26 (0.35, 79.14) 0.85 (0.49, 1.46)
TEAE by severity [1]				
Mild	>0.5 year and <=2 years >2 years	0.45 (0.02, 9.18) 3.65 (0.51, 26.34)	1.91 (0.24, 14.91) 3.84 (0.54, 27.30)	3.35 (0.21, 54.15) 1.05 (0.45, 2.44)
Moderate	>0.5 year and <=2 years >2 years			
Severe	>0.5 year and <=2 years >2 years			
Death	>0.5 year and <=2 years >2 years			
Serious adverse event	>0.5 year and <=2 years >2 years			

Notes: ETN = Etanercept; IXEQ4W = Ixekizumab; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; PBO = Placebo.

See complete footnote on last page of the output.

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

Summary of Adverse Events

Page 164 of 181

By Demographic, Geographic Region, Baseline Disease Severity, Previous Psoriasis Therapy, Duration of Disease Subgroup and MedDRA Preferred Term by Decreasing Frequency within System Organ Class
 Safety Population - Etanercept Approved Countries (per Protocol Addendum (2))
 I1F-MC-RHCD-Addendum(2) - Double-Blind Treatment Period

12:03 09JAN2020
 PDPM

Subgroup: Duration of disease

Category	Subgroup	Odds Ratio (95% CI)[4]		
		ETN vs. PBO	IXEQ4W vs. PBO	IXEQ4W vs. ETN
Ns	>0.5 year and <=2 years >2 years			
Treatment-emergent adverse event (TEAE)	>0.5 year and <=2 years >2 years	0.39 (0.01, 11.76)	5.00 (0.35, 275.13)	9.31 (0.42, 208.64)
TEAE by severity [1]				
Mild	>0.5 year and <=2 years >2 years	0.39 (0.01, 11.76)	2.25 (0.13, 137.50)	4.53 (0.19, 105.84)
Moderate	>0.5 year and <=2 years >2 years			
Severe	>0.5 year and <=2 years >2 years			
Death	>0.5 year and <=2 years >2 years			
Serious adverse event	>0.5 year and <=2 years >2 years			

Notes: ETN = Etanercept; IXEQ4W = Ixekizumab; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; PBO = Placebo.

See complete footnote on last page of the output.

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

Summary of Adverse Events

By Demographic, Geographic Region, Baseline Disease Severity, Previous Psoriasis Therapy, Duration of Disease Subgroup and MedDRA Preferred Term by Decreasing Frequency within System Organ Class
 Safety Population - Etanercept Approved Countries (per Protocol Addendum (2))
 I1F-MC-RHCD-Addendum(2) - Double-Blind Treatment Period

Page 165 of 181
 12:03 09JAN2020
 PDPM

Subgroup: Duration of disease

Category	Subgroup	Risk Difference (95% CI)		
		ETN vs. PBO	IXEQ4W vs. PBO	IXEQ4W vs. ETN
Ns	>0.5 year and <=2 years >2 years			
Treatment-emergent adverse event (TEAE)	>0.5 year and <=2 years >2 years	-14.29 (-57.87, 38.22)	31.17 (-18.08, 67.53)	45.45 (-7.12, 76.89) -8.52 (-36.61, 20.39)
TEAE by severity [1]				
Mild	>0.5 year and <=2 years >2 years	-14.29 (-57.87, 38.22)	12.99 (-33.85, 51.54)	27.27 (-26.10, 61.12) 1.57 (-25.92, 28.17)
Moderate	>0.5 year and <=2 years >2 years			
Severe	>0.5 year and <=2 years >2 years			
Death	>0.5 year and <=2 years >2 years			
Serious adverse event	>0.5 year and <=2 years >2 years			

Notes: ETN = Etanercept; IXEQ4W = Ixekizumab; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; PBO = Placebo.

See complete footnote on last page of the output.

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

Summary of Adverse Events

Page 166 of 181

By Demographic, Geographic Region, Baseline Disease Severity, Previous Psoriasis Therapy, Duration of Disease Subgroup and MedDRA Preferred Term by Decreasing Frequency within System Organ Class
 Safety Population - Etanercept Approved Countries (per Protocol Addendum (2))
 I1F-MC-RHCD-Addendum(2) - Double-Blind Treatment Period

12:03 09JAN2020
 PDPM

Subgroup: Duration of disease

Category	Subgroup	PBO (N=19) n (%)	ETN (N=30) n (%)	IXEQ4W (N=38) n (%)	Total (N=87) n (%)
TEAE related to study treatment	>0.5 year and <=2 years	0	0	2 (18.2%)	2 (8.7%)
	>2 years	1 (8.3%)	3 (13.0%)	4 (16.0%)	8 (13.3%)
Discontinuation from study treatment due to adverse event(including death)	>0.5 year and <=2 years	0	0	0	0
	>2 years	1 (8.3%)	0	0	1 (1.7%)
TEAE of special interest Hepatic	>0.5 year and <=2 years	0	0	0	0
	>2 years	0	0	0	0
Cytopenias	>0.5 year and <=2 years	0	0	0	0
	>2 years	0	0	0	0
Infections	>0.5 year and <=2 years	0	0	4 (36.4%)	4 (17.4%)
	>2 years	3 (25.0%)	6 (26.1%)	9 (36.0%)	18 (30.0%)
Allergic Reactions/hypersensitivities	>0.5 year and <=2 years	0	0	1 (9.1%)	1 (4.3%)
	>2 years	0	0	2 (8.0%)	2 (3.3%)
Potential Anaphylaxis	>0.5 year and <=2 years	0	0	0	0

Notes: ETN = Etanercept; IXEQ4W = Ixekizumab; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; PBO = Placebo.

See complete footnote on last page of the output.

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

Summary of Adverse Events

Page 167 of 181

By Demographic, Geographic Region, Baseline Disease Severity, Previous Psoriasis Therapy, Duration of Disease Subgroup and MedDRA Preferred Term by Decreasing Frequency within System Organ Class
 Safety Population - Etanercept Approved Countries (per Protocol Addendum (2))
 I1F-MC-RHCD-Addendum(2) - Double-Blind Treatment Period

12:03 09JAN2020
 PDPM

Subgroup: Duration of disease

Category	Subgroup	p-values[2]		p-values[2]		
		Overall	Treatment* Subgroup	ETN vs. PBO	IXEQ4W vs. PBO	IXEQ4W vs. ETN
TEAE related to study treatment	>0.5 year and <=2 years					
	>2 years					
Discontinuation from study treatment due to adverse event(including death)	>0.5 year and <=2 years					
	>2 years					
TEAE of special interest						
Hepatic	>0.5 year and <=2 years					
	>2 years					
Cytopenias	>0.5 year and <=2 years					
	>2 years					
Infections	>0.5 year and <=2 years	0.106	0.521	NA	0.119	0.245
	>2 years	0.759		>0.999	0.711	0.542
Allergic Reactions/hypersensitivities	>0.5 year and <=2 years					
	>2 years					
Potential Anaphylaxis	>0.5 year and <=2 years					

Notes: ETN = Etanercept; IXEQ4W = Ixekizumab; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; PBO = Placebo.

See complete footnote on last page of the output.

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

Summary of Adverse Events

Page 168 of 181

By Demographic, Geographic Region, Baseline Disease Severity, Previous Psoriasis Therapy, Duration of Disease Subgroup and MedDRA Preferred Term by Decreasing Frequency within System Organ Class Safety Population - Etanercept Approved Countries (per Protocol Addendum (2)) I1F-MC-RHCD-Addendum(2) - Double-Blind Treatment Period

12:03 09JAN2020
PDPM

Subgroup: Duration of disease

Category	Subgroup	Relative Risk (95% CI) [4]		
		ETN vs. PBO	IXEQ4W vs. PBO	IXEQ4W vs. ETN
TEAE related to study treatment	>0.5 year and <=2 years			
	>2 years			
Discontinuation from study treatment due to adverse event(including death)	>0.5 year and <=2 years			
	>2 years			
TEAE of special interest	>0.5 year and <=2 years			
	>2 years			
Hepatic	>0.5 year and <=2 years			
	>2 years			
Cytopenias	>0.5 year and <=2 years			
	>2 years			
Infections	>0.5 year and <=2 years	NA	5.87 (0.37, 93.97)	4.30 (0.28, 66.62)
	>2 years	1.04 (0.32, 3.46)	1.44 (0.47, 4.37)	1.38 (0.58, 3.27)
Allergic Reactions/hypersensitivities	>0.5 year and <=2 years			
	>2 years			
Potential Anaphylaxis	>0.5 year and <=2 years			

Notes: ETN = Etanercept; IXEQ4W = Ixekizumab; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; PBO = Placebo.

See complete footnote on last page of the output.

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

Summary of Adverse Events

Page 169 of 181

By Demographic, Geographic Region, Baseline Disease Severity, Previous Psoriasis Therapy, Duration of Disease Subgroup and MedDRA Preferred Term by Decreasing Frequency within System Organ Class
 Safety Population - Etanercept Approved Countries (per Protocol Addendum (2))
 I1F-MC-RHCD-Addendum(2) - Double-Blind Treatment Period

12:03 09JAN2020
 PDPM

Subgroup: Duration of disease

Category	Subgroup	Odds Ratio (95% CI)[4]		
		ETN vs. PBO	IXEQ4W vs. PBO	IXEQ4W vs. ETN
TEAE related to study treatment	>0.5 year and <=2 years			
	>2 years			
Discontinuation from study treatment due to adverse event(including death)	>0.5 year and <=2 years			
	>2 years			
TEAE of special interest				
Hepatic	>0.5 year and <=2 years			
	>2 years			
Cytopenias	>0.5 year and <=2 years			
	>2 years			
Infections	>0.5 year and <=2 years	NA	9.00 (0.41, 198.21)	6.60 (0.29, 149.77)
	>2 years	1.06 (0.17, 8.10)	1.69 (0.30, 12.03)	1.59 (0.39, 6.74)
Allergic Reactions/hypersensitivities	>0.5 year and <=2 years			
	>2 years			
Potential Anaphylaxis	>0.5 year and <=2 years			

Notes: ETN = Etanercept; IXEQ4W = Ixekizumab; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; PBO = Placebo.

See complete footnote on last page of the output.

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

Summary of Adverse Events

Page 170 of 181

By Demographic, Geographic Region, Baseline Disease Severity, Previous Psoriasis Therapy, Duration of Disease Subgroup and MedDRA Preferred Term by Decreasing Frequency within System Organ Class
 Safety Population - Etanercept Approved Countries (per Protocol Addendum (2))
 I1F-MC-RHCD-Addendum(2) - Double-Blind Treatment Period

12:03 09JAN2020
 PDPM

Subgroup: Duration of disease

Category	Subgroup	Risk Difference (95% CI)		
		ETN vs. PBO	IXEQ4W vs. PBO	IXEQ4W vs. ETN
TEAE related to study treatment	>0.5 year and <=2 years			
	>2 years			
Discontinuation from study treatment due to adverse event(including death)	>0.5 year and <=2 years			
	>2 years			
TEAE of special interest				
Hepatic	>0.5 year and <=2 years			
	>2 years			
Cytopenias	>0.5 year and <=2 years			
	>2 years			
Infections	>0.5 year and <=2 years	NA	36.36 (-11.87, 69.21)	36.36 (-17.38, 70.23)
	>2 years	1.09 (-33.54, 30.28)	11.00 (-24.17, 40.05)	9.91 (-17.94, 36.08)
Allergic Reactions/hypersensitivities	>0.5 year and <=2 years			
	>2 years			
Potential Anaphylaxis	>0.5 year and <=2 years			

Notes: ETN = Etanercept; IXEQ4W = Ixekizumab; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; PBO = Placebo.

See complete footnote on last page of the output.

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

Summary of Adverse Events

By Demographic, Geographic Region, Baseline Disease Severity, Previous Psoriasis Therapy, Duration of Disease Subgroup and MedDRA Preferred Term by Decreasing Frequency within System Organ Class
 Safety Population - Etanercept Approved Countries (per Protocol Addendum (2))
 I1F-MC-RHCD-Addendum(2) - Double-Blind Treatment Period

Page 171 of 181
 12:03 09JAN2020
 PDPM

Subgroup: Duration of disease

Category	Subgroup	PBO (N=19) n (%)	ETN (N=30) n (%)	IXEQ4W (N=38) n (%)	Total (N=87) n (%)
Potential Anaphylaxis	>2 years	0	0	0	0
Non-anaphylaxis	>0.5 year and <=2 years	0	0	1 (9.1%)	1 (4.3%)
	>2 years	0	0	2 (8.0%)	2 (3.3%)
Injection-site reactions	>0.5 year and <=2 years	0	0	0	0
	>2 years	0	0	0	0
Malignancies	>0.5 year and <=2 years	0	0	0	0
	>2 years	0	0	0	0
Depressions	>0.5 year and <=2 years	0	0	0	0
	>2 years	0	0	0	0
Interstitial lung disease	>0.5 year and <=2 years	0	0	0	0
	>2 years	0	0	0	0
Specific Inflammatory bowel disease - unadjudicated	>0.5 year and <=2 years	0	0	0	0
	>2 years	0	0	0	0
Inflammatory bowel disease - confirmed by adjudication	>0.5 year and <=2 years	0	0	0	0

Notes: ETN = Etanercept; IXEQ4W = Ixekizumab; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; PBO = Placebo.

See complete footnote on last page of the output.

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

Summary of Adverse Events

By Demographic, Geographic Region, Baseline Disease Severity, Previous Psoriasis Therapy, Duration of Disease Subgroup and MedDRA Preferred Term by Decreasing Frequency within System Organ Class Safety Population - Etanercept Approved Countries (per Protocol Addendum (2)) I1F-MC-RHCD-Addendum(2) - Double-Blind Treatment Period

Page 172 of 181
12:03 09JAN2020
PDPM

Subgroup: Duration of disease

Category	Subgroup	p-values[2]		p-values[2]		
		Overall	Treatment* Subgroup	ETN vs. PBO	IXEQ4W vs. PBO	IXEQ4W vs. ETN
Potential Anaphylaxis	>2 years					
Non-anaphylaxis	>0.5 year and <=2 years >2 years					
Injection-site reactions	>0.5 year and <=2 years >2 years					
Malignancies	>0.5 year and <=2 years >2 years					
Depressions	>0.5 year and <=2 years >2 years					
Interstitial lung disease	>0.5 year and <=2 years >2 years					
Specific Inflammatory bowel disease - unadjudicated	>0.5 year and <=2 years >2 years					
Inflammatory bowel disease - confirmed by adjudication	>0.5 year and <=2 years					

Notes: ETN = Etanercept; IXEQ4W = Ixekizumab; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; PBO = Placebo.

See complete footnote on last page of the output.

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

Summary of Adverse Events

By Demographic, Geographic Region, Baseline Disease Severity, Previous Psoriasis Therapy, Duration of Disease Subgroup and MedDRA Preferred Term by Decreasing Frequency within System Organ Class
 Safety Population - Etanercept Approved Countries (per Protocol Addendum (2))
 I1F-MC-RHCD-Addendum(2) - Double-Blind Treatment Period

Page 173 of 181
 12:03 09JAN2020
 PDPM

Subgroup: Duration of disease

Category	Subgroup	Relative Risk (95% CI) [4]		
		ETN vs. PBO	IXEQ4W vs. PBO	IXEQ4W vs. ETN
Potential Anaphylaxis	>2 years			
Non-anaphylaxis	>0.5 year and <=2 years >2 years			
Injection-site reactions	>0.5 year and <=2 years >2 years			
Malignancies	>0.5 year and <=2 years >2 years			
Depressions	>0.5 year and <=2 years >2 years			
Interstitial lung disease	>0.5 year and <=2 years >2 years			
Specific Inflammatory bowel disease - unadjudicated	>0.5 year and <=2 years >2 years			
Inflammatory bowel disease - confirmed by adjudication	>0.5 year and <=2 years			

Notes: ETN = Etanercept; IXEQ4W = Ixekizumab; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; PBO = Placebo.

See complete footnote on last page of the output.

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

Summary of Adverse Events

Page 174 of 181

By Demographic, Geographic Region, Baseline Disease Severity, Previous Psoriasis Therapy, Duration of Disease Subgroup and MedDRA Preferred Term by Decreasing Frequency within System Organ Class
 Safety Population - Etanercept Approved Countries (per Protocol Addendum (2))
 I1F-MC-RHCD-Addendum(2) - Double-Blind Treatment Period

12:03 09JAN2020
 PDPM

Subgroup: Duration of disease

Category	Subgroup	Odds Ratio (95% CI)[4]		
		ETN vs. PBO	IXEQ4W vs. PBO	IXEQ4W vs. ETN
Potential Anaphylaxis	>2 years			
Non-anaphylaxis	>0.5 year and <=2 years >2 years			
Injection-site reactions	>0.5 year and <=2 years >2 years			
Malignancies	>0.5 year and <=2 years >2 years			
Depressions	>0.5 year and <=2 years >2 years			
Interstitial lung disease	>0.5 year and <=2 years >2 years			
Specific Inflammatory bowel disease - unadjudicated	>0.5 year and <=2 years >2 years			
Inflammatory bowel disease - confirmed by adjudication	>0.5 year and <=2 years			

Notes: ETN = Etanercept; IXEQ4W = Ixekizumab; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; PBO = Placebo.

See complete footnote on last page of the output.

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

Summary of Adverse Events

Page 175 of 181

By Demographic, Geographic Region, Baseline Disease Severity, Previous Psoriasis Therapy, Duration of Disease Subgroup and MedDRA Preferred Term by Decreasing Frequency within System Organ Class
 Safety Population - Etanercept Approved Countries (per Protocol Addendum (2))
 I1F-MC-RHCD-Addendum(2) - Double-Blind Treatment Period

12:03 09JAN2020
 PDPM

Subgroup: Duration of disease

Category	Subgroup	Risk Difference (95% CI)		
		ETN vs. PBO	IXEQ4W vs. PBO	IXEQ4W vs. ETN
Potential Anaphylaxis	>2 years			
Non-anaphylaxis	>0.5 year and <=2 years >2 years			
Injection-site reactions	>0.5 year and <=2 years >2 years			
Malignancies	>0.5 year and <=2 years >2 years			
Depressions	>0.5 year and <=2 years >2 years			
Interstitial lung disease	>0.5 year and <=2 years >2 years			
Specific Inflammatory bowel disease - unadjudicated	>0.5 year and <=2 years >2 years			
Inflammatory bowel disease - confirmed by adjudication	>0.5 year and <=2 years			

Notes: ETN = Etanercept; IXEQ4W = Ixekizumab; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; PBO = Placebo.

See complete footnote on last page of the output.

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

Summary of Adverse Events

By Demographic, Geographic Region, Baseline Disease Severity, Previous Psoriasis Therapy, Duration of Disease Subgroup and MedDRA Preferred Term by Decreasing Frequency within System Organ Class
 Safety Population - Etanercept Approved Countries (per Protocol Addendum (2))
 I1F-MC-RHCD-Addendum(2) - Double-Blind Treatment Period

Page 176 of 181
 12:03 09JAN2020
 PDPM

Subgroup: Duration of disease

Category	Subgroup	PBO (N=19) n (%)	ETN (N=30) n (%)	IXEQ4W (N=38) n (%)	Total (N=87) n (%)
Inflammatory bowel disease - confirmed by adjudication	>2 years	0	0	0	0

Notes: ETN = Etanercept; IXEQ4W = Ixekizumab; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; PBO = Placebo.

See complete footnote on last page of the output.

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

Summary of Adverse Events

By Demographic, Geographic Region, Baseline Disease Severity, Previous Psoriasis Therapy, Duration of Disease Subgroup and MedDRA Preferred Term by Decreasing Frequency within System Organ Class
 Safety Population - Etanercept Approved Countries (per Protocol Addendum (2))
 I1F-MC-RHCD-Addendum(2) - Double-Blind Treatment Period

Page 177 of 181
 12:03 09JAN2020
 PDPM

Subgroup: Duration of disease

Category	Subgroup	p-values[2]		p-values[2]		
		Overall	Treatment* Subgroup	ETN vs. PBO	IXEQ4W vs. PBO	IXEQ4W vs. ETN

Inflammatory bowel disease - >2 years confirmed by adjudication

Notes: ETN = Etanercept; IXEQ4W = Ixekizumab; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; PBO = Placebo.

See complete footnote on last page of the output.

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

Summary of Adverse Events

By Demographic, Geographic Region, Baseline Disease Severity, Previous Psoriasis Therapy, Duration of Disease Subgroup and MedDRA Preferred Term by Decreasing Frequency within System Organ Class
 Safety Population - Etanercept Approved Countries (per Protocol Addendum (2))
 I1F-MC-RHCD-Addendum(2) - Double-Blind Treatment Period

Page 178 of 181
 12:03 09JAN2020
 PDPM

Subgroup: Duration of disease

		Relative Risk (95% CI) [4]		
Category	Subgroup	ETN vs. PBO	IXEQ4W vs. PBO	IXEQ4W vs. ETN

Inflammatory bowel disease - >2 years confirmed by adjudication

Notes: ETN = Etanercept; IXEQ4W = Ixekizumab; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; PBO = Placebo.

See complete footnote on last page of the output.

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

Summary of Adverse Events

By Demographic, Geographic Region, Baseline Disease Severity, Previous Psoriasis Therapy, Duration of Disease Subgroup and MedDRA Preferred Term by Decreasing Frequency within System Organ Class
 Safety Population - Etanercept Approved Countries (per Protocol Addendum (2))
 I1F-MC-RHCD-Addendum(2) - Double-Blind Treatment Period

Page 179 of 181
 12:03 09JAN2020
 PDPM

Subgroup: Duration of disease

		Odds Ratio (95% CI)[4]		
Category	Subgroup	ETN vs. PBO	IXEQ4W vs. PBO	IXEQ4W vs. ETN

Inflammatory bowel disease - >2 years confirmed by adjudication

Notes: ETN = Etanercept; IXEQ4W = Ixekizumab; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; PBO = Placebo.

See complete footnote on last page of the output.

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

Summary of Adverse Events

By Demographic, Geographic Region, Baseline Disease Severity, Previous Psoriasis Therapy, Duration of Disease Subgroup and MedDRA Preferred Term by Decreasing Frequency within System Organ Class
 Safety Population - Etanercept Approved Countries (per Protocol Addendum (2))
 I1F-MC-RHCD-Addendum(2) - Double-Blind Treatment Period

Page 180 of 181
 12:03 09JAN2020
 PDPM

Subgroup: Duration of disease

Category	Subgroup	Risk Difference (95% CI)		
		ETN vs. PBO	IXEQ4W vs. PBO	IXEQ4W vs. ETN
Inflammatory bowel disease - >2 years confirmed by adjudication				

Notes: ETN = Etanercept; IXEQ4W = Ixekizumab; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; PBO = Placebo.

See complete footnote on last page of the output.

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

Summary of Adverse Events

By Demographic, Geographic Region, Baseline Disease Severity, Previous Psoriasis Therapy, Duration of Disease Subgroup and MedDRA Preferred Term by Decreasing Frequency within System Organ Class
Safety Population - Etanercept Approved Countries (per Protocol Addendum (2))
I1F-MC-RHCD-Addendum(2) - Double-Blind Treatment Period

Page 181 of 181
12:03 09JAN2020
PDPM

Notes: ETN = Etanercept; IXEQ4W = Ixekizumab Q4W; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; PBO = Placebo.

A treatment-emergent adverse event (TEAE) is defined as an event that first occurred or worsened in severity after baseline and on or prior to the date of the last visit within the Double-Blind Treatment Period.

The TEAE's relationship to study treatment is judged by the investigator.

Patients with multiple occurrences of these categories are counted once for each category. Patients may be counted in more than one category. Deaths are also included as serious adverse events and discontinuations due to adverse events.

MedDRA Version 22.0.

[1] Patients with multiple occurrences of the same event are counted under the highest severity.

[2] - p-value was computed using Fisher's exact test.

[3] - p-value from logistic regression model with treatment, subgroup, and treatment-by-subgroup interaction, using Firth's correction to accommodate (potential) sparse response rates.

[4] Odds ratio and Risk Ratio are based on comparator PBO or ETN as denominator. In case of one cell with zero events, the Haldane-Anscombe correction is used to calculate OR, RR and corresponding confidence intervals.

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

TEAE of Special Interest by Maximum Severity

By Demographic, Geographic Region, Baseline Disease Severity, Previous Psoriasis Therapy, Duration of Disease Subgroup

Safety Population - Etanercept Approved Countries (per Protocol Addendum (2))

I1F-MC-RHCD-Addendum(2) - Double-Blind Treatment Period

Page 1 of 50
12:06 07JAN2020
PDPM

Subgroup: Gender

Category	Subgroup	PBO (N=19) n (%)	ETN (N=30) n (%)	IXEQ4W (N=38) n (%)	Total (N=87) n (%)
Ns	Female	10	18	18	46
	Male	9	12	20	41
Hepatic	Mild	Female	0	0	0
		Male	0	0	0
	Moderate	Female	0	0	0
		Male	0	0	0
Severe	Female	0	0	0	
	Male	0	0	0	
Cytopenias	Mild	Female	0	0	0
		Male	0	0	0
	Moderate	Female	0	0	0
		Male	0	0	0
	Severe	Female	0	0	0
		Male	0	0	0
Infections	Mild	1 (10.0%)	1 (5.6%)	5 (27.8%)	7 (15.2%)

Notes: ETN = Etanercept; IXEQ4W = Ixekizumab; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; PBO = Placebo.

See complete footnote on last page of the output.

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

TEAE of Special Interest by Maximum Severity

By Demographic, Geographic Region, Baseline Disease Severity, Previous Psoriasis Therapy, Duration of Disease Subgroup

Safety Population - Etanercept Approved Countries (per Protocol Addendum (2))

I1F-MC-RHCD-Addendum(2) - Double-Blind Treatment Period

Page 2 of 50

12:06 07JAN2020

PDFM

Subgroup: Gender

Category	Subgroup	PBO (N=19) n (%)	ETN (N=30) n (%)	IXEQ4W (N=38) n (%)	Total (N=87) n (%)
Mild	Male	1 (11.1%)	2 (16.7%)	4 (20.0%)	7 (17.1%)
Moderate	Female	1 (10.0%)	1 (5.6%)	1 (5.6%)	3 (6.5%)
	Male	0	1 (8.3%)	3 (15.0%)	4 (9.8%)
Severe	Female	0	0	0	0
	Male	0	1 (8.3%)	0	1 (2.4%)
Allergic Reactions/hypersensitivities					
Mild	Female	0	0	1 (5.6%)	1 (2.2%)
	Male	0	0	1 (5.0%)	1 (2.4%)
Moderate	Female	0	0	0	0
	Male	0	0	1 (5.0%)	1 (2.4%)
Severe	Female	0	0	0	0
	Male	0	0	0	0
Potential Anaphylaxis					
Mild	Female	0	0	0	0
	Male	0	0	0	0
Moderate	Female	0	0	0	0
	Male	0	0	0	0

Notes: ETN = Etanercept; IXEQ4W = Ixekizumab; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; PBO = Placebo.

See complete footnote on last page of the output.

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

TEAE of Special Interest by Maximum Severity
 By Demographic, Geographic Region, Baseline Disease Severity, Previous Psoriasis Therapy, Duration of Disease Subgroup
 Safety Population - Etanercept Approved Countries (per Protocol Addendum (2))
 I1F-MC-RHCD-Addendum(2) - Double-Blind Treatment Period

Page 3 of 50
 12:06 07JAN2020
 PDPM

Subgroup: Gender

Category	Subgroup	PBO (N=19) n (%)	ETN (N=30) n (%)	IXEQ4W (N=38) n (%)	Total (N=87) n (%)
Severe	Female	0	0	0	0
	Male	0	0	0	0
Non-anaphylaxis					
Mild	Female	0	0	1 (5.6%)	1 (2.2%)
	Male	0	0	1 (5.0%)	1 (2.4%)
Moderate	Female	0	0	0	0
	Male	0	0	1 (5.0%)	1 (2.4%)
Severe	Female	0	0	0	0
	Male	0	0	0	0
Injection-site reactions					
Mild	Female	0	0	0	0
	Male	0	0	0	0
Moderate	Female	0	0	0	0
	Male	0	0	0	0
Severe	Female	0	0	0	0
	Male	0	0	0	0

Malignancies

Notes: ETN = Etanercept; IXEQ4W = Ixekizumab; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; PBO = Placebo.

See complete footnote on last page of the output.

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

TEAE of Special Interest by Maximum Severity

By Demographic, Geographic Region, Baseline Disease Severity, Previous Psoriasis Therapy, Duration of Disease Subgroup

Safety Population - Etanercept Approved Countries (per Protocol Addendum (2))

I1F-MC-RHCD-Addendum(2) - Double-Blind Treatment Period

Page 4 of 50

12:06 07JAN2020

PDPM

Subgroup: Gender

Category	Subgroup	PBO (N=19) n (%)	ETN (N=30) n (%)	IXEQ4W (N=38) n (%)	Total (N=87) n (%)
Mild	Female	0	0	0	0
	Male	0	0	0	0
Moderate	Female	0	0	0	0
	Male	0	0	0	0
Severe	Female	0	0	0	0
	Male	0	0	0	0
Depressions Mild	Female	0	0	0	0
	Male	0	0	0	0
Moderate	Female	0	0	0	0
	Male	0	0	0	0
Severe	Female	0	0	0	0
	Male	0	0	0	0
Interstitial lung disease Mild	Female	0	0	0	0
	Male	0	0	0	0
Moderate	Female	0	0	0	0
	Male	0	0	0	0

Notes: ETN = Etanercept; IXEQ4W = Ixekizumab; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; PBO = Placebo.

See complete footnote on last page of the output.

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

TEAE of Special Interest by Maximum Severity

By Demographic, Geographic Region, Baseline Disease Severity, Previous Psoriasis Therapy, Duration of Disease Subgroup

Safety Population - Etanercept Approved Countries (per Protocol Addendum (2))
I1F-MC-RHCD-Addendum(2) - Double-Blind Treatment Period

Page 5 of 50
12:06 07JAN2020
PDPM

Subgroup: Gender

Category	Subgroup	PBO (N=19) n (%)	ETN (N=30) n (%)	IXEQ4W (N=38) n (%)	Total (N=87) n (%)
Severe	Female	0	0	0	0
	Male	0	0	0	0
Specific Inflammatory bowel disease - unadjudicated					
Mild	Female	0	0	0	0
	Male	0	0	0	0
Moderate	Female	0	0	0	0
	Male	0	0	0	0
Severe	Female	0	0	0	0
	Male	0	0	0	0
Inflammatory bowel disease - confirmed by adjudication					
Mild	Female	0	0	0	0
	Male	0	0	0	0
Moderate	Female	0	0	1 (5.6%)	1 (2.2%)
	Male	0	0	0	0
Severe	Female	0	0	0	0
	Male	0	0	0	0

Notes: ETN = Etanercept; IXEQ4W = Ixekizumab; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; PBO = Placebo.

See complete footnote on last page of the output.

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

TEAE of Special Interest by Maximum Severity

By Demographic, Geographic Region, Baseline Disease Severity, Previous Psoriasis Therapy, Duration of Disease Subgroup

Safety Population - Etanercept Approved Countries (per Protocol Addendum (2))

I1F-MC-RHCD-Addendum(2) - Double-Blind Treatment Period

Page 6 of 50

12:06 07JAN2020

PDPM

Subgroup: Age

Category	Subgroup	PBO (N=19) n (%)	ETN (N=30) n (%)	IXEQ4W (N=38) n (%)	Total (N=87) n (%)
Ns	<12	5	6	10	21
	>=12	14	24	28	66
Hepatic Mild	<12	0	0	0	0
	>=12	0	0	0	0
Moderate	<12	0	0	0	0
	>=12	0	0	0	0
Severe	<12	0	0	0	0
	>=12	0	0	0	0
Cytopenias Mild	<12	0	0	0	0
	>=12	0	0	0	0
Moderate	<12	0	0	0	0
	>=12	0	0	0	0
Severe	<12	0	0	0	0
	>=12	0	0	0	0
Infections Mild	<12	1 (20.0%)	1 (16.7%)	4 (40.0%)	6 (28.6%)

Notes: ETN = Etanercept; IXEQ4W = Ixekizumab; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; PBO = Placebo.

See complete footnote on last page of the output.

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

TEAE of Special Interest by Maximum Severity

By Demographic, Geographic Region, Baseline Disease Severity, Previous Psoriasis Therapy, Duration of Disease Subgroup

Safety Population - Etanercept Approved Countries (per Protocol Addendum (2))

I1F-MC-RHCD-Addendum(2) - Double-Blind Treatment Period

Page 7 of 50

12:06 07JAN2020

PDPM

Subgroup: Age

Category	Subgroup	PBO (N=19) n (%)	ETN (N=30) n (%)	IXEQ4W (N=38) n (%)	Total (N=87) n (%)
Mild	>=12	1 (7.1%)	2 (8.3%)	5 (17.9%)	8 (12.1%)
Moderate	<12	1 (20.0%)	0	1 (10.0%)	2 (9.5%)
	>=12	0	2 (8.3%)	3 (10.7%)	5 (7.6%)
Severe	<12	0	0	0	0
	>=12	0	1 (4.2%)	0	1 (1.5%)
Allergic Reactions/hypersensitivities					
Mild	<12	0	0	1 (10.0%)	1 (4.8%)
	>=12	0	0	1 (3.6%)	1 (1.5%)
Moderate	<12	0	0	1 (10.0%)	1 (4.8%)
	>=12	0	0	0	0
Severe	<12	0	0	0	0
	>=12	0	0	0	0
Potential Anaphylaxis					
Mild	<12	0	0	0	0
	>=12	0	0	0	0
Moderate	<12	0	0	0	0
	>=12	0	0	0	0

Notes: ETN = Etanercept; IXEQ4W = Ixekizumab; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; PBO = Placebo.

See complete footnote on last page of the output.

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

TEAE of Special Interest by Maximum Severity

By Demographic, Geographic Region, Baseline Disease Severity, Previous Psoriasis Therapy, Duration of Disease Subgroup

Safety Population - Etanercept Approved Countries (per Protocol Addendum (2))
I1F-MC-RHCD-Addendum(2) - Double-Blind Treatment Period

Page 8 of 50
12:06 07JAN2020
PDPM

Subgroup: Age

Category	Subgroup	PBO (N=19) n (%)	ETN (N=30) n (%)	IXEQ4W (N=38) n (%)	Total (N=87) n (%)
Severe	<12	0	0	0	0
	>=12	0	0	0	0
Non-anaphylaxis					
Mild	<12	0	0	1 (10.0%)	1 (4.8%)
	>=12	0	0	1 (3.6%)	1 (1.5%)
Moderate	<12	0	0	1 (10.0%)	1 (4.8%)
	>=12	0	0	0	0
Severe	<12	0	0	0	0
	>=12	0	0	0	0
Injection-site reactions					
Mild	<12	0	0	0	0
	>=12	0	0	0	0
Moderate	<12	0	0	0	0
	>=12	0	0	0	0
Severe	<12	0	0	0	0
	>=12	0	0	0	0

Malignancies

Notes: ETN = Etanercept; IXEQ4W = Ixekizumab; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; PBO = Placebo.

See complete footnote on last page of the output.

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

TEAE of Special Interest by Maximum Severity
 By Demographic, Geographic Region, Baseline Disease Severity, Previous Psoriasis Therapy, Duration of Disease Subgroup
 Safety Population - Etanercept Approved Countries (per Protocol Addendum (2))
 I1F-MC-RHCD-Addendum(2) - Double-Blind Treatment Period

Page 9 of 50
 12:06 07JAN2020
 PDPM

Subgroup: Age

Category	Subgroup	PBO (N=19) n (%)	ETN (N=30) n (%)	IXEQ4W (N=38) n (%)	Total (N=87) n (%)
Mild	<12	0	0	0	0
	>=12	0	0	0	0
Moderate	<12	0	0	0	0
	>=12	0	0	0	0
Severe	<12	0	0	0	0
	>=12	0	0	0	0
Depressions Mild	<12	0	0	0	0
	>=12	0	0	0	0
Moderate	<12	0	0	0	0
	>=12	0	0	0	0
Severe	<12	0	0	0	0
	>=12	0	0	0	0
Interstitial lung disease Mild	<12	0	0	0	0
	>=12	0	0	0	0
Moderate	<12	0	0	0	0
	>=12	0	0	0	0

Notes: ETN = Etanercept; IXEQ4W = Ixekizumab; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; PBO = Placebo.

See complete footnote on last page of the output.

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

TEAE of Special Interest by Maximum Severity

By Demographic, Geographic Region, Baseline Disease Severity, Previous Psoriasis Therapy, Duration of Disease Subgroup

Safety Population - Etanercept Approved Countries (per Protocol Addendum (2))

I1F-MC-RHCD-Addendum(2) - Double-Blind Treatment Period

Page 10 of 50

12:06 07JAN2020

PDPM

Subgroup: Age

Category	Subgroup	PBO (N=19) n (%)	ETN (N=30) n (%)	IXEQ4W (N=38) n (%)	Total (N=87) n (%)
Severe	<12	0	0	0	0
	>=12	0	0	0	0
Specific Inflammatory bowel disease - unadjudicated					
Mild	<12	0	0	0	0
	>=12	0	0	0	0
Moderate	<12	0	0	0	0
	>=12	0	0	0	0
Severe	<12	0	0	0	0
	>=12	0	0	0	0
Inflammatory bowel disease - confirmed by adjudication					
Mild	<12	0	0	0	0
	>=12	0	0	0	0
Moderate	<12	0	0	1 (10.0%)	1 (4.8%)
	>=12	0	0	0	0
Severe	<12	0	0	0	0
	>=12	0	0	0	0

Notes: ETN = Etanercept; IXEQ4W = Ixekizumab; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; PBO = Placebo.

See complete footnote on last page of the output.

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

TEAE of Special Interest by Maximum Severity

By Demographic, Geographic Region, Baseline Disease Severity, Previous Psoriasis Therapy, Duration of Disease Subgroup

Safety Population - Etanercept Approved Countries (per Protocol Addendum (2))

I1F-MC-RHCD-Addendum(2) - Double-Blind Treatment Period

Page 11 of 50

12:06 07JAN2020

PDPM

Subgroup: Weight

Category	Subgroup	PBO (N=19) n (%)	ETN (N=30) n (%)	IXEQ4W (N=38) n (%)	Total (N=87) n (%)
Ns	<=50 kg	5	8	11	24
	>50 kg	14	22	27	63
Hepatic Mild	<=50 kg	0	0	0	0
	>50 kg	0	0	0	0
Moderate	<=50 kg	0	0	0	0
	>50 kg	0	0	0	0
Severe	<=50 kg	0	0	0	0
	>50 kg	0	0	0	0
Cytopenias Mild	<=50 kg	0	0	0	0
	>50 kg	0	0	0	0
Moderate	<=50 kg	0	0	0	0
	>50 kg	0	0	0	0
Severe	<=50 kg	0	0	0	0
	>50 kg	0	0	0	0
Infections Mild	<=50 kg	1 (20.0%)	1 (12.5%)	5 (45.5%)	7 (29.2%)

Notes: ETN = Etanercept; IXEQ4W = Ixekizumab; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; PBO = Placebo.

See complete footnote on last page of the output.

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

TEAE of Special Interest by Maximum Severity
 By Demographic, Geographic Region, Baseline Disease Severity, Previous Psoriasis Therapy, Duration of Disease Subgroup
 Safety Population - Etanercept Approved Countries (per Protocol Addendum (2))
 I1F-MC-RHCD-Addendum(2) - Double-Blind Treatment Period

Page 12 of 50
 12:06 07JAN2020
 PDPM

Subgroup: Weight

Category	Subgroup	PBO (N=19) n (%)	ETN (N=30) n (%)	IXEQ4W (N=38) n (%)	Total (N=87) n (%)
Mild	>50 kg	1 (7.1%)	2 (9.1%)	4 (14.8%)	7 (11.1%)
Moderate	<=50 kg	0	0	1 (9.1%)	1 (4.2%)
	>50 kg	1 (7.1%)	2 (9.1%)	3 (11.1%)	6 (9.5%)
Severe	<=50 kg	0	0	0	0
	>50 kg	0	1 (4.5%)	0	1 (1.6%)
Allergic Reactions/hypersensitivities					
Mild	<=50 kg	0	0	1 (9.1%)	1 (4.2%)
	>50 kg	0	0	1 (3.7%)	1 (1.6%)
Moderate	<=50 kg	0	0	1 (9.1%)	1 (4.2%)
	>50 kg	0	0	0	0
Severe	<=50 kg	0	0	0	0
	>50 kg	0	0	0	0
Potential Anaphylaxis					
Mild	<=50 kg	0	0	0	0
	>50 kg	0	0	0	0
Moderate	<=50 kg	0	0	0	0
	>50 kg	0	0	0	0

Notes: ETN = Etanercept; IXEQ4W = Ixekizumab; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; PBO = Placebo.

See complete footnote on last page of the output.

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

TEAE of Special Interest by Maximum Severity

By Demographic, Geographic Region, Baseline Disease Severity, Previous Psoriasis Therapy, Duration of Disease Subgroup

Safety Population - Etanercept Approved Countries (per Protocol Addendum (2))

I1F-MC-RHCD-Addendum(2) - Double-Blind Treatment Period

Page 13 of 50

12:06 07JAN2020

PDPM

Subgroup: Weight

Category	Subgroup	PBO (N=19) n (%)	ETN (N=30) n (%)	IXEQ4W (N=38) n (%)	Total (N=87) n (%)
Severe	<=50 kg	0	0	0	0
	>50 kg	0	0	0	0
Non-anaphylaxis					
Mild	<=50 kg	0	0	1 (9.1%)	1 (4.2%)
	>50 kg	0	0	1 (3.7%)	1 (1.6%)
Moderate	<=50 kg	0	0	1 (9.1%)	1 (4.2%)
	>50 kg	0	0	0	0
Severe	<=50 kg	0	0	0	0
	>50 kg	0	0	0	0
Injection-site reactions					
Mild	<=50 kg	0	0	0	0
	>50 kg	0	0	0	0
Moderate	<=50 kg	0	0	0	0
	>50 kg	0	0	0	0
Severe	<=50 kg	0	0	0	0
	>50 kg	0	0	0	0

Malignancies

Notes: ETN = Etanercept; IXEQ4W = Ixekizumab; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; PBO = Placebo.

See complete footnote on last page of the output.

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

TEAE of Special Interest by Maximum Severity

By Demographic, Geographic Region, Baseline Disease Severity, Previous Psoriasis Therapy, Duration of Disease Subgroup

Safety Population - Etanercept Approved Countries (per Protocol Addendum (2))

I1F-MC-RHCD-Addendum(2) - Double-Blind Treatment Period

Page 14 of 50

12:06 07JAN2020

PDPM

Subgroup: Weight

Category	Subgroup	PBO (N=19) n (%)	ETN (N=30) n (%)	IXEQ4W (N=38) n (%)	Total (N=87) n (%)
Mild	<=50 kg	0	0	0	0
	>50 kg	0	0	0	0
Moderate	<=50 kg	0	0	0	0
	>50 kg	0	0	0	0
Severe	<=50 kg	0	0	0	0
	>50 kg	0	0	0	0
Depressions Mild	<=50 kg	0	0	0	0
	>50 kg	0	0	0	0
Moderate	<=50 kg	0	0	0	0
	>50 kg	0	0	0	0
Severe	<=50 kg	0	0	0	0
	>50 kg	0	0	0	0
Interstitial lung disease Mild	<=50 kg	0	0	0	0
	>50 kg	0	0	0	0
Moderate	<=50 kg	0	0	0	0
	>50 kg	0	0	0	0

Notes: ETN = Etanercept; IXEQ4W = Ixekizumab; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; PBO = Placebo.

See complete footnote on last page of the output.

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

TEAE of Special Interest by Maximum Severity

By Demographic, Geographic Region, Baseline Disease Severity, Previous Psoriasis Therapy, Duration of Disease Subgroup

Safety Population - Etanercept Approved Countries (per Protocol Addendum (2))

I1F-MC-RHCD-Addendum(2) - Double-Blind Treatment Period

Page 15 of 50

12:06 07JAN2020

PDPM

Subgroup: Weight

Category	Subgroup	PBO (N=19) n (%)	ETN (N=30) n (%)	IXEQ4W (N=38) n (%)	Total (N=87) n (%)
Severe	<=50 kg	0	0	0	0
	>50 kg	0	0	0	0
Specific Inflammatory bowel disease - unadjudicated					
Mild	<=50 kg	0	0	0	0
	>50 kg	0	0	0	0
Moderate	<=50 kg	0	0	0	0
	>50 kg	0	0	0	0
Severe	<=50 kg	0	0	0	0
	>50 kg	0	0	0	0
Inflammatory bowel disease - confirmed by adjudication					
Mild	<=50 kg	0	0	0	0
	>50 kg	0	0	0	0
Moderate	<=50 kg	0	0	1 (9.1%)	1 (4.2%)
	>50 kg	0	0	0	0
Severe	<=50 kg	0	0	0	0
	>50 kg	0	0	0	0

Notes: ETN = Etanercept; IXEQ4W = Ixekizumab; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; PBO = Placebo.

See complete footnote on last page of the output.

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

TEAE of Special Interest by Maximum Severity

By Demographic, Geographic Region, Baseline Disease Severity, Previous Psoriasis Therapy, Duration of Disease Subgroup

Safety Population - Etanercept Approved Countries (per Protocol Addendum (2))
I1F-MC-RHCD-Addendum(2) - Double-Blind Treatment Period

Page 16 of 50
12:06 07JAN2020
PDPM

Subgroup: Ethnicity

Category	Subgroup	PBO (N=19) n (%)	ETN (N=30) n (%)	IXEQ4W (N=38) n (%)	Total (N=87) n (%)
Ns	Hispanic or Latino	4	7	6	17
	Not Hispanic or Latino	15	23	30	68
Hepatic Mild	Hispanic or Latino	0	0	0	0
	Not Hispanic or Latino	0	0	0	0
Moderate	Hispanic or Latino	0	0	0	0
	Not Hispanic or Latino	0	0	0	0
Severe	Hispanic or Latino	0	0	0	0
	Not Hispanic or Latino	0	0	0	0
Cytopenias Mild	Hispanic or Latino	0	0	0	0
	Not Hispanic or Latino	0	0	0	0
Moderate	Hispanic or Latino	0	0	0	0
	Not Hispanic or Latino	0	0	0	0

Notes: ETN = Etanercept; IXEQ4W = Ixekizumab; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; PBO = Placebo.

See complete footnote on last page of the output.

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

TEAE of Special Interest by Maximum Severity

Page 17 of 50

By Demographic, Geographic Region, Baseline Disease Severity, Previous Psoriasis Therapy, Duration of Disease Subgroup

12:06 07JAN2020

Safety Population - Etanercept Approved Countries (per Protocol Addendum (2))

PDPM

I1F-MC-RHCD-Addendum(2) - Double-Blind Treatment Period

Subgroup: Ethnicity

Category	Subgroup	PBO (N=19) n (%)	ETN (N=30) n (%)	IXEQ4W (N=38) n (%)	Total (N=87) n (%)
Severe	Hispanic or Latino	0	0	0	0
	Not Hispanic or Latino	0	0	0	0
Infections Mild	Hispanic or Latino	0	2 (28.6%)	2 (33.3%)	4 (23.5%)
	Not Hispanic or Latino	2 (13.3%)	1 (4.3%)	7 (23.3%)	10 (14.7%)
Moderate	Hispanic or Latino	0	0	0	0
	Not Hispanic or Latino	1 (6.7%)	2 (8.7%)	4 (13.3%)	7 (10.3%)
Severe	Hispanic or Latino	0	0	0	0
	Not Hispanic or Latino	0	1 (4.3%)	0	1 (1.5%)
Allergic Reactions/hypersensitivities Mild	Hispanic or Latino	0	0	0	0
	Not Hispanic or Latino	0	0	2 (6.7%)	2 (2.9%)
Moderate	Hispanic or Latino	0	0	0	0
	Not Hispanic or Latino	0	0	1 (3.3%)	1 (1.5%)

Notes: ETN = Etanercept; IXEQ4W = Ixekizumab; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; PBO = Placebo.

See complete footnote on last page of the output.

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

TEAE of Special Interest by Maximum Severity

By Demographic, Geographic Region, Baseline Disease Severity, Previous Psoriasis Therapy, Duration of Disease Subgroup

Safety Population - Etanercept Approved Countries (per Protocol Addendum (2))

I1F-MC-RHCD-Addendum(2) - Double-Blind Treatment Period

Page 18 of 50

12:06 07JAN2020

PDPM

Subgroup: Ethnicity

Category	Subgroup	PBO (N=19) n (%)	ETN (N=30) n (%)	IXEQ4W (N=38) n (%)	Total (N=87) n (%)
Severe	Hispanic or Latino	0	0	0	0
	Not Hispanic or Latino	0	0	0	0
Potential Anaphylaxis					
Mild	Hispanic or Latino	0	0	0	0
	Not Hispanic or Latino	0	0	0	0
Moderate	Hispanic or Latino	0	0	0	0
	Not Hispanic or Latino	0	0	0	0
Severe	Hispanic or Latino	0	0	0	0
	Not Hispanic or Latino	0	0	0	0
Non-anaphylaxis					
Mild	Hispanic or Latino	0	0	0	0
	Not Hispanic or Latino	0	0	2 (6.7%)	2 (2.9%)
Moderate	Hispanic or Latino	0	0	0	0

Notes: ETN = Etanercept; IXEQ4W = Ixekizumab; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; PBO = Placebo.

See complete footnote on last page of the output.

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

TEAE of Special Interest by Maximum Severity

By Demographic, Geographic Region, Baseline Disease Severity, Previous Psoriasis Therapy, Duration of Disease Subgroup

Safety Population - Etanercept Approved Countries (per Protocol Addendum (2))

I1F-MC-RHCD-Addendum(2) - Double-Blind Treatment Period

Page 19 of 50

12:06 07JAN2020

PDPM

Subgroup: Ethnicity

Category	Subgroup	PBO (N=19) n (%)	ETN (N=30) n (%)	IXEQ4W (N=38) n (%)	Total (N=87) n (%)
Moderate	Not Hispanic or Latino	0	0	1 (3.3%)	1 (1.5%)
Severe	Hispanic or Latino	0	0	0	0
	Not Hispanic or Latino	0	0	0	0
Injection-site reactions					
Mild	Hispanic or Latino	0	0	0	0
	Not Hispanic or Latino	0	0	0	0
Moderate	Hispanic or Latino	0	0	0	0
	Not Hispanic or Latino	0	0	0	0
Severe	Hispanic or Latino	0	0	0	0
	Not Hispanic or Latino	0	0	0	0
Malignancies					
Mild	Hispanic or Latino	0	0	0	0
	Not Hispanic or Latino	0	0	0	0

Notes: ETN = Etanercept; IXEQ4W = Ixekizumab; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; PBO = Placebo.

See complete footnote on last page of the output.

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

TEAE of Special Interest by Maximum Severity

By Demographic, Geographic Region, Baseline Disease Severity, Previous Psoriasis Therapy, Duration of Disease Subgroup

Safety Population - Etanercept Approved Countries (per Protocol Addendum (2))
I1F-MC-RHCD-Addendum(2) - Double-Blind Treatment Period

Page 20 of 50

12:06 07JAN2020

PDPM

Subgroup: Ethnicity

Category	Subgroup	PBO (N=19) n (%)	ETN (N=30) n (%)	IXEQ4W (N=38) n (%)	Total (N=87) n (%)
Moderate	Hispanic or Latino	0	0	0	0
	Not Hispanic or Latino	0	0	0	0
Severe	Hispanic or Latino	0	0	0	0
	Not Hispanic or Latino	0	0	0	0
Depressions Mild	Hispanic or Latino	0	0	0	0
	Not Hispanic or Latino	0	0	0	0
Moderate	Hispanic or Latino	0	0	0	0
	Not Hispanic or Latino	0	0	0	0
Severe	Hispanic or Latino	0	0	0	0
	Not Hispanic or Latino	0	0	0	0
Interstitial lung disease Mild	Hispanic or Latino	0	0	0	0
	Not Hispanic or Latino	0	0	0	0

Notes: ETN = Etanercept; IXEQ4W = Ixekizumab; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; PBO = Placebo.

See complete footnote on last page of the output.

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

TEAE of Special Interest by Maximum Severity

By Demographic, Geographic Region, Baseline Disease Severity, Previous Psoriasis Therapy, Duration of Disease Subgroup

Safety Population - Etanercept Approved Countries (per Protocol Addendum (2))

I1F-MC-RHCD-Addendum(2) - Double-Blind Treatment Period

Page 21 of 50

12:06 07JAN2020

PDPM

Subgroup: Ethnicity

Category	Subgroup	PBO (N=19) n (%)	ETN (N=30) n (%)	IXEQ4W (N=38) n (%)	Total (N=87) n (%)
Moderate	Hispanic or Latino	0	0	0	0
	Not Hispanic or Latino	0	0	0	0
Severe	Hispanic or Latino	0	0	0	0
	Not Hispanic or Latino	0	0	0	0
Specific Inflammatory bowel disease - unadjudicated					
Mild	Hispanic or Latino	0	0	0	0
	Not Hispanic or Latino	0	0	0	0
Moderate	Hispanic or Latino	0	0	0	0
	Not Hispanic or Latino	0	0	0	0
Severe	Hispanic or Latino	0	0	0	0
	Not Hispanic or Latino	0	0	0	0
Inflammatory bowel disease - confirmed by adjudication					
Mild	Hispanic or Latino	0	0	0	0

Notes: ETN = Etanercept; IXEQ4W = Ixekizumab; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; PBO = Placebo.

See complete footnote on last page of the output.

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

TEAE of Special Interest by Maximum Severity

By Demographic, Geographic Region, Baseline Disease Severity, Previous Psoriasis Therapy, Duration of Disease Subgroup

Safety Population - Etanercept Approved Countries (per Protocol Addendum (2))

I1F-MC-RHCD-Addendum(2) - Double-Blind Treatment Period

Page 22 of 50

12:06 07JAN2020

PDPM

Subgroup: Ethnicity

Category	Subgroup	PBO (N=19) n (%)	ETN (N=30) n (%)	IXEQ4W (N=38) n (%)	Total (N=87) n (%)
Mild	Not Hispanic or Latino	0	0	0	0
Moderate	Hispanic or Latino	0	0	0	0
	Not Hispanic or Latino	0	0	1 (3.3%)	1 (1.5%)
Severe	Hispanic or Latino	0	0	0	0
	Not Hispanic or Latino	0	0	0	0

Notes: ETN = Etanercept; IXEQ4W = Ixekizumab; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; PBO = Placebo.

See complete footnote on last page of the output.

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

TEAE of Special Interest by Maximum Severity
 By Demographic, Geographic Region, Baseline Disease Severity, Previous Psoriasis Therapy, Duration of Disease Subgroup
 Safety Population - Etanercept Approved Countries (per Protocol Addendum (2))
 I1F-MC-RHCD-Addendum(2) - Double-Blind Treatment Period

Page 23 of 50
 12:06 07JAN2020
 PDPM

Subgroup: Geographic region

Category	Subgroup	PBO (N=19) n (%)	ETN (N=30) n (%)	IXEQ4W (N=38) n (%)	Total (N=87) n (%)
Ns	European Union	13	21	26	60
	Rest of the World	6	9	12	27
Hepatic Mild	European Union	0	0	0	0
	Rest of the World	0	0	0	0
Moderate	European Union	0	0	0	0
	Rest of the World	0	0	0	0
Severe	European Union	0	0	0	0
	Rest of the World	0	0	0	0
Cytopenias Mild	European Union	0	0	0	0
	Rest of the World	0	0	0	0
Moderate	European Union	0	0	0	0
	Rest of the World	0	0	0	0
Severe	European Union	0	0	0	0
	Rest of the World	0	0	0	0
Infections Mild	European Union	2 (15.4%)	1 (4.8%)	6 (23.1%)	9 (15.0%)

Notes: ETN = Etanercept; IXEQ4W = Ixekizumab; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; PBO = Placebo.

See complete footnote on last page of the output.

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

TEAE of Special Interest by Maximum Severity
 By Demographic, Geographic Region, Baseline Disease Severity, Previous Psoriasis Therapy, Duration of Disease Subgroup
 Safety Population - Etanercept Approved Countries (per Protocol Addendum (2))
 I1F-MC-RHCD-Addendum(2) - Double-Blind Treatment Period

Page 24 of 50
 12:06 07JAN2020
 PDPM

Subgroup: Geographic region

Category	Subgroup	PBO (N=19) n (%)	ETN (N=30) n (%)	IXEQ4W (N=38) n (%)	Total (N=87) n (%)
Mild	Rest of the World	0	2 (22.2%)	3 (25.0%)	5 (18.5%)
Moderate	European Union	1 (7.7%)	2 (9.5%)	4 (15.4%)	7 (11.7%)
	Rest of the World	0	0	0	0
Severe	European Union	0	1 (4.8%)	0	1 (1.7%)
	Rest of the World	0	0	0	0
Allergic Reactions/hypersensitivities					
Mild	European Union	0	0	1 (3.8%)	1 (1.7%)
	Rest of the World	0	0	1 (8.3%)	1 (3.7%)
Moderate	European Union	0	0	1 (3.8%)	1 (1.7%)
	Rest of the World	0	0	0	0
Severe	European Union	0	0	0	0
	Rest of the World	0	0	0	0
Potential Anaphylaxis					
Mild	European Union	0	0	0	0
	Rest of the World	0	0	0	0
Moderate	European Union	0	0	0	0
	Rest of the World	0	0	0	0

Notes: ETN = Etanercept; IXEQ4W = Ixekizumab; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; PBO = Placebo.

See complete footnote on last page of the output.

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

TEAE of Special Interest by Maximum Severity

By Demographic, Geographic Region, Baseline Disease Severity, Previous Psoriasis Therapy, Duration of Disease Subgroup

Safety Population - Etanercept Approved Countries (per Protocol Addendum (2))

I1F-MC-RHCD-Addendum(2) - Double-Blind Treatment Period

Page 25 of 50

12:06 07JAN2020

PDPM

Subgroup: Geographic region

Category	Subgroup	PBO (N=19) n (%)	ETN (N=30) n (%)	IXEQ4W (N=38) n (%)	Total (N=87) n (%)
Severe	European Union	0	0	0	0
	Rest of the World	0	0	0	0
Non-anaphylaxis					
Mild	European Union	0	0	1 (3.8%)	1 (1.7%)
	Rest of the World	0	0	1 (8.3%)	1 (3.7%)
Moderate	European Union	0	0	1 (3.8%)	1 (1.7%)
	Rest of the World	0	0	0	0
Severe	European Union	0	0	0	0
	Rest of the World	0	0	0	0
Injection-site reactions					
Mild	European Union	0	0	0	0
	Rest of the World	0	0	0	0
Moderate	European Union	0	0	0	0
	Rest of the World	0	0	0	0
Severe	European Union	0	0	0	0
	Rest of the World	0	0	0	0

Malignancies

Notes: ETN = Etanercept; IXEQ4W = Ixekizumab; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; PBO = Placebo.

See complete footnote on last page of the output.

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

TEAE of Special Interest by Maximum Severity

By Demographic, Geographic Region, Baseline Disease Severity, Previous Psoriasis Therapy, Duration of Disease Subgroup

Safety Population - Etanercept Approved Countries (per Protocol Addendum (2))

I1F-MC-RHCD-Addendum(2) - Double-Blind Treatment Period

Page 26 of 50

12:06 07JAN2020

PDPM

Subgroup: Geographic region

Category	Subgroup	PBO (N=19) n (%)	ETN (N=30) n (%)	IXEQ4W (N=38) n (%)	Total (N=87) n (%)
Mild	European Union	0	0	0	0
	Rest of the World	0	0	0	0
Moderate	European Union	0	0	0	0
	Rest of the World	0	0	0	0
Severe	European Union	0	0	0	0
	Rest of the World	0	0	0	0
Depressions					
Mild	European Union	0	0	0	0
	Rest of the World	0	0	0	0
Moderate	European Union	0	0	0	0
	Rest of the World	0	0	0	0
Severe	European Union	0	0	0	0
	Rest of the World	0	0	0	0
Interstitial lung disease					
Mild	European Union	0	0	0	0
	Rest of the World	0	0	0	0
Moderate	European Union	0	0	0	0
	Rest of the World	0	0	0	0

Notes: ETN = Etanercept; IXEQ4W = Ixekizumab; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; PBO = Placebo.

See complete footnote on last page of the output.

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

TEAE of Special Interest by Maximum Severity
 By Demographic, Geographic Region, Baseline Disease Severity, Previous Psoriasis Therapy, Duration of Disease Subgroup
 Safety Population - Etanercept Approved Countries (per Protocol Addendum (2))
 I1F-MC-RHCD-Addendum(2) - Double-Blind Treatment Period

Page 27 of 50
 12:06 07JAN2020
 PDPM

Subgroup: Geographic region

Category	Subgroup	PBO (N=19) n (%)	ETN (N=30) n (%)	IXEQ4W (N=38) n (%)	Total (N=87) n (%)
Severe	European Union	0	0	0	0
	Rest of the World	0	0	0	0
Specific Inflammatory bowel disease - unadjudicated					
Mild	European Union	0	0	0	0
	Rest of the World	0	0	0	0
Moderate	European Union	0	0	0	0
	Rest of the World	0	0	0	0
Severe	European Union	0	0	0	0
	Rest of the World	0	0	0	0
Inflammatory bowel disease - confirmed by adjudication					
Mild	European Union	0	0	0	0
	Rest of the World	0	0	0	0
Moderate	European Union	0	0	1 (3.8%)	1 (1.7%)
	Rest of the World	0	0	0	0
Severe	European Union	0	0	0	0
	Rest of the World	0	0	0	0

Notes: ETN = Etanercept; IXEQ4W = Ixekizumab; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; PBO = Placebo.

See complete footnote on last page of the output.

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

TEAE of Special Interest by Maximum Severity

By Demographic, Geographic Region, Baseline Disease Severity, Previous Psoriasis Therapy, Duration of Disease Subgroup

Safety Population - Etanercept Approved Countries (per Protocol Addendum (2))

I1F-MC-RHCD-Addendum(2) - Double-Blind Treatment Period

Page 28 of 50

12:06 07JAN2020

PDPM

Subgroup: Baseline PASI Score

Category	Subgroup	PBO (N=19) n (%)	ETN (N=30) n (%)	IXEQ4W (N=38) n (%)	Total (N=87) n (%)
Ns	<20	3	9	5	17
	>=20	16	21	33	70
Hepatic Mild	<20	0	0	0	0
	>=20	0	0	0	0
Moderate	<20	0	0	0	0
	>=20	0	0	0	0
Severe	<20	0	0	0	0
	>=20	0	0	0	0
Cytopenias Mild	<20	0	0	0	0
	>=20	0	0	0	0
Moderate	<20	0	0	0	0
	>=20	0	0	0	0
Severe	<20	0	0	0	0
	>=20	0	0	0	0
Infections Mild	<20	1 (33.3%)	0	2 (40.0%)	3 (17.6%)

Notes: ETN = Etanercept; IXEQ4W = Ixekizumab; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; PBO = Placebo.

See complete footnote on last page of the output.

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

TEAE of Special Interest by Maximum Severity

By Demographic, Geographic Region, Baseline Disease Severity, Previous Psoriasis Therapy, Duration of Disease Subgroup

Safety Population - Etanercept Approved Countries (per Protocol Addendum (2))

I1F-MC-RHCD-Addendum(2) - Double-Blind Treatment Period

Page 29 of 50

12:06 07JAN2020

PDPM

Subgroup: Baseline PASI Score

Category	Subgroup	PBO (N=19) n (%)	ETN (N=30) n (%)	IXEQ4W (N=38) n (%)	Total (N=87) n (%)
Mild	>=20	1 (6.3%)	3 (14.3%)	7 (21.2%)	11 (15.7%)
Moderate	<20	0	0	1 (20.0%)	1 (5.9%)
	>=20	1 (6.3%)	2 (9.5%)	3 (9.1%)	6 (8.6%)
Severe	<20	0	1 (11.1%)	0	1 (5.9%)
	>=20	0	0	0	0
Allergic Reactions/hypersensitivities					
Mild	<20	0	0	0	0
	>=20	0	0	2 (6.1%)	2 (2.9%)
Moderate	<20	0	0	0	0
	>=20	0	0	1 (3.0%)	1 (1.4%)
Severe	<20	0	0	0	0
	>=20	0	0	0	0
Potential Anaphylaxis					
Mild	<20	0	0	0	0
	>=20	0	0	0	0
Moderate	<20	0	0	0	0
	>=20	0	0	0	0

Notes: ETN = Etanercept; IXEQ4W = Ixekizumab; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; PBO = Placebo.

See complete footnote on last page of the output.

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

TEAE of Special Interest by Maximum Severity

By Demographic, Geographic Region, Baseline Disease Severity, Previous Psoriasis Therapy, Duration of Disease Subgroup

Safety Population - Etanercept Approved Countries (per Protocol Addendum (2))
I1F-MC-RHCD-Addendum(2) - Double-Blind Treatment Period

Page 30 of 50
12:06 07JAN2020
PDPM

Subgroup: Baseline PASI Score

Category	Subgroup	PBO (N=19) n (%)	ETN (N=30) n (%)	IXEQ4W (N=38) n (%)	Total (N=87) n (%)
Severe	<20	0	0	0	0
	>=20	0	0	0	0
Non-anaphylaxis					
Mild	<20	0	0	0	0
	>=20	0	0	2 (6.1%)	2 (2.9%)
Moderate	<20	0	0	0	0
	>=20	0	0	1 (3.0%)	1 (1.4%)
Severe	<20	0	0	0	0
	>=20	0	0	0	0
Injection-site reactions					
Mild	<20	0	0	0	0
	>=20	0	0	0	0
Moderate	<20	0	0	0	0
	>=20	0	0	0	0
Severe	<20	0	0	0	0
	>=20	0	0	0	0

Malignancies

Notes: ETN = Etanercept; IXEQ4W = Ixekizumab; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; PBO = Placebo.

See complete footnote on last page of the output.

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

TEAE of Special Interest by Maximum Severity

By Demographic, Geographic Region, Baseline Disease Severity, Previous Psoriasis Therapy, Duration of Disease Subgroup

Safety Population - Etanercept Approved Countries (per Protocol Addendum (2))
I1F-MC-RHCD-Addendum(2) - Double-Blind Treatment Period

Page 31 of 50
12:06 07JAN2020
PDPM

Subgroup: Baseline PASI Score

Category	Subgroup	PBO (N=19) n (%)	ETN (N=30) n (%)	IXEQ4W (N=38) n (%)	Total (N=87) n (%)
Mild	<20	0	0	0	0
	>=20	0	0	0	0
Moderate	<20	0	0	0	0
	>=20	0	0	0	0
Severe	<20	0	0	0	0
	>=20	0	0	0	0
Depressions Mild	<20	0	0	0	0
	>=20	0	0	0	0
Moderate	<20	0	0	0	0
	>=20	0	0	0	0
Severe	<20	0	0	0	0
	>=20	0	0	0	0
Interstitial lung disease Mild	<20	0	0	0	0
	>=20	0	0	0	0
Moderate	<20	0	0	0	0
	>=20	0	0	0	0

Notes: ETN = Etanercept; IXEQ4W = Ixekizumab; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; PBO = Placebo.

See complete footnote on last page of the output.

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

TEAE of Special Interest by Maximum Severity

By Demographic, Geographic Region, Baseline Disease Severity, Previous Psoriasis Therapy, Duration of Disease Subgroup

Safety Population - Etanercept Approved Countries (per Protocol Addendum (2))

I1F-MC-RHCD-Addendum(2) - Double-Blind Treatment Period

Page 32 of 50

12:06 07JAN2020

PDPM

Subgroup: Baseline PASI Score

Category	Subgroup	PBO (N=19) n (%)	ETN (N=30) n (%)	IXEQ4W (N=38) n (%)	Total (N=87) n (%)
Severe	<20	0	0	0	0
	>=20	0	0	0	0
Specific Inflammatory bowel disease - unadjudicated					
Mild	<20	0	0	0	0
	>=20	0	0	0	0
Moderate	<20	0	0	0	0
	>=20	0	0	0	0
Severe	<20	0	0	0	0
	>=20	0	0	0	0
Inflammatory bowel disease - confirmed by adjudication					
Mild	<20	0	0	0	0
	>=20	0	0	0	0
Moderate	<20	0	0	0	0
	>=20	0	0	1 (3.0%)	1 (1.4%)
Severe	<20	0	0	0	0
	>=20	0	0	0	0

Notes: ETN = Etanercept; IXEQ4W = Ixekizumab; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; PBO = Placebo.

See complete footnote on last page of the output.

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

TEAE of Special Interest by Maximum Severity

By Demographic, Geographic Region, Baseline Disease Severity, Previous Psoriasis Therapy, Duration of Disease Subgroup

Safety Population - Etanercept Approved Countries (per Protocol Addendum (2))

I1F-MC-RHCD-Addendum(2) - Double-Blind Treatment Period

Page 33 of 50

12:06 07JAN2020

PDPM

Subgroup: Baseline BSA category

Category	Subgroup	PBO (N=19) n (%)	ETN (N=30) n (%)	IXEQ4W (N=38) n (%)	Total (N=87) n (%)
Ns	<20%	3	3	8	14
	>=20%	16	27	30	73
Hepatic Mild	<20%	0	0	0	0
	>=20%	0	0	0	0
Moderate	<20%	0	0	0	0
	>=20%	0	0	0	0
Severe	<20%	0	0	0	0
	>=20%	0	0	0	0
Cytopenias Mild	<20%	0	0	0	0
	>=20%	0	0	0	0
Moderate	<20%	0	0	0	0
	>=20%	0	0	0	0
Severe	<20%	0	0	0	0
	>=20%	0	0	0	0
Infections Mild	<20%	1 (33.3%)	0	2 (25.0%)	3 (21.4%)

Notes: ETN = Etanercept; IXEQ4W = Ixekizumab; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; PBO = Placebo.

See complete footnote on last page of the output.

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

TEAE of Special Interest by Maximum Severity
 By Demographic, Geographic Region, Baseline Disease Severity, Previous Psoriasis Therapy, Duration of Disease Subgroup
 Safety Population - Etanercept Approved Countries (per Protocol Addendum (2))
 I1F-MC-RHCD-Addendum(2) - Double-Blind Treatment Period

Page 34 of 50
 12:06 07JAN2020
 PDPM

Subgroup: Baseline BSA category

Category	Subgroup	PBO (N=19) n (%)	ETN (N=30) n (%)	IXEQ4W (N=38) n (%)	Total (N=87) n (%)
Mild	>=20%	1 (6.3%)	3 (11.1%)	7 (23.3%)	11 (15.1%)
Moderate	<20%	0	0	2 (25.0%)	2 (14.3%)
	>=20%	1 (6.3%)	2 (7.4%)	2 (6.7%)	5 (6.8%)
Severe	<20%	0	1 (33.3%)	0	1 (7.1%)
	>=20%	0	0	0	0
Allergic Reactions/hypersensitivities					
Mild	<20%	0	0	0	0
	>=20%	0	0	2 (6.7%)	2 (2.7%)
Moderate	<20%	0	0	0	0
	>=20%	0	0	1 (3.3%)	1 (1.4%)
Severe	<20%	0	0	0	0
	>=20%	0	0	0	0
Potential Anaphylaxis					
Mild	<20%	0	0	0	0
	>=20%	0	0	0	0
Moderate	<20%	0	0	0	0
	>=20%	0	0	0	0

Notes: ETN = Etanercept; IXEQ4W = Ixekizumab; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; PBO = Placebo.

See complete footnote on last page of the output.

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

TEAE of Special Interest by Maximum Severity

By Demographic, Geographic Region, Baseline Disease Severity, Previous Psoriasis Therapy, Duration of Disease Subgroup

Safety Population - Etanercept Approved Countries (per Protocol Addendum (2))

I1F-MC-RHCD-Addendum(2) - Double-Blind Treatment Period

Page 35 of 50

12:06 07JAN2020

PDPM

Subgroup: Baseline BSA category

Category	Subgroup	PBO (N=19) n (%)	ETN (N=30) n (%)	IXEQ4W (N=38) n (%)	Total (N=87) n (%)
Severe	<20%	0	0	0	0
	>=20%	0	0	0	0
Non-anaphylaxis					
Mild	<20%	0	0	0	0
	>=20%	0	0	2 (6.7%)	2 (2.7%)
Moderate	<20%	0	0	0	0
	>=20%	0	0	1 (3.3%)	1 (1.4%)
Severe	<20%	0	0	0	0
	>=20%	0	0	0	0
Injection-site reactions					
Mild	<20%	0	0	0	0
	>=20%	0	0	0	0
Moderate	<20%	0	0	0	0
	>=20%	0	0	0	0
Severe	<20%	0	0	0	0
	>=20%	0	0	0	0

Malignancies

Notes: ETN = Etanercept; IXEQ4W = Ixekizumab; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; PBO = Placebo.

See complete footnote on last page of the output.

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

TEAE of Special Interest by Maximum Severity

By Demographic, Geographic Region, Baseline Disease Severity, Previous Psoriasis Therapy, Duration of Disease Subgroup

Safety Population - Etanercept Approved Countries (per Protocol Addendum (2))

I1F-MC-RHCD-Addendum(2) - Double-Blind Treatment Period

Page 36 of 50

12:06 07JAN2020

PDPM

Subgroup: Baseline BSA category

Category	Subgroup	PBO (N=19) n (%)	ETN (N=30) n (%)	IXEQ4W (N=38) n (%)	Total (N=87) n (%)
Mild	<20%	0	0	0	0
	>=20%	0	0	0	0
Moderate	<20%	0	0	0	0
	>=20%	0	0	0	0
Severe	<20%	0	0	0	0
	>=20%	0	0	0	0
Depressions Mild	<20%	0	0	0	0
	>=20%	0	0	0	0
Moderate	<20%	0	0	0	0
	>=20%	0	0	0	0
Severe	<20%	0	0	0	0
	>=20%	0	0	0	0
Interstitial lung disease Mild	<20%	0	0	0	0
	>=20%	0	0	0	0
Moderate	<20%	0	0	0	0
	>=20%	0	0	0	0

Notes: ETN = Etanercept; IXEQ4W = Ixekizumab; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; PBO = Placebo.

See complete footnote on last page of the output.

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

TEAE of Special Interest by Maximum Severity

By Demographic, Geographic Region, Baseline Disease Severity, Previous Psoriasis Therapy, Duration of Disease Subgroup

Safety Population - Etanercept Approved Countries (per Protocol Addendum (2))

I1F-MC-RHCD-Addendum(2) - Double-Blind Treatment Period

Page 37 of 50

12:06 07JAN2020

PDPM

Subgroup: Baseline BSA category

Category	Subgroup	PBO (N=19) n (%)	ETN (N=30) n (%)	IXEQ4W (N=38) n (%)	Total (N=87) n (%)
Severe	<20%	0	0	0	0
	>=20%	0	0	0	0
Specific Inflammatory bowel disease - unadjudicated					
Mild	<20%	0	0	0	0
	>=20%	0	0	0	0
Moderate	<20%	0	0	0	0
	>=20%	0	0	0	0
Severe	<20%	0	0	0	0
	>=20%	0	0	0	0
Inflammatory bowel disease - confirmed by adjudication					
Mild	<20%	0	0	0	0
	>=20%	0	0	0	0
Moderate	<20%	0	0	0	0
	>=20%	0	0	1 (3.3%)	1 (1.4%)
Severe	<20%	0	0	0	0
	>=20%	0	0	0	0

Notes: ETN = Etanercept; IXEQ4W = Ixekizumab; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; PBO = Placebo.

See complete footnote on last page of the output.

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

TEAE of Special Interest by Maximum Severity

By Demographic, Geographic Region, Baseline Disease Severity, Previous Psoriasis Therapy, Duration of Disease Subgroup

Safety Population - Etanercept Approved Countries (per Protocol Addendum (2))

I1F-MC-RHCD-Addendum(2) - Double-Blind Treatment Period

Page 38 of 50

12:06 07JAN2020

PDPM

Subgroup: Previous non-biologic systemic therapy

Category	Subgroup	PBO (N=19) n (%)	ETN (N=30) n (%)	IXEQ4W (N=38) n (%)	Total (N=87) n (%)
Ns	Never used	15	15	27	57
	Ever used	4	15	11	30
Hepatic Mild	Never used	0	0	0	0
	Ever used	0	0	0	0
Moderate	Never used	0	0	0	0
	Ever used	0	0	0	0
Severe	Never used	0	0	0	0
	Ever used	0	0	0	0
Cytopenias Mild	Never used	0	0	0	0
	Ever used	0	0	0	0
Moderate	Never used	0	0	0	0
	Ever used	0	0	0	0
Severe	Never used	0	0	0	0
	Ever used	0	0	0	0
Infections Mild	Never used	0	2 (13.3%)	7 (25.9%)	9 (15.8%)

Notes: ETN = Etanercept; IXEQ4W = Ixekizumab; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; PBO = Placebo.

See complete footnote on last page of the output.

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

TEAE of Special Interest by Maximum Severity
 By Demographic, Geographic Region, Baseline Disease Severity, Previous Psoriasis Therapy, Duration of Disease Subgroup
 Safety Population - Etanercept Approved Countries (per Protocol Addendum (2))
 I1F-MC-RHCD-Addendum(2) - Double-Blind Treatment Period

Page 39 of 50
 12:06 07JAN2020
 PDPM

Subgroup: Previous non-biologic systemic therapy

Category	Subgroup	PBO (N=19) n (%)	ETN (N=30) n (%)	IXEQ4W (N=38) n (%)	Total (N=87) n (%)
Mild	Ever used	2 (50.0%)	1 (6.7%)	2 (18.2%)	5 (16.7%)
Moderate	Never used	1 (6.7%)	1 (6.7%)	2 (7.4%)	4 (7.0%)
	Ever used	0	1 (6.7%)	2 (18.2%)	3 (10.0%)
Severe	Never used	0	0	0	0
	Ever used	0	1 (6.7%)	0	1 (3.3%)
Allergic Reactions/hypersensitivities					
Mild	Never used	0	0	2 (7.4%)	2 (3.5%)
	Ever used	0	0	0	0
Moderate	Never used	0	0	1 (3.7%)	1 (1.8%)
	Ever used	0	0	0	0
Severe	Never used	0	0	0	0
	Ever used	0	0	0	0
Potential Anaphylaxis					
Mild	Never used	0	0	0	0
	Ever used	0	0	0	0
Moderate	Never used	0	0	0	0
	Ever used	0	0	0	0

Notes: ETN = Etanercept; IXEQ4W = Ixekizumab; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; PBO = Placebo.

See complete footnote on last page of the output.

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

TEAE of Special Interest by Maximum Severity

By Demographic, Geographic Region, Baseline Disease Severity, Previous Psoriasis Therapy, Duration of Disease Subgroup

Safety Population - Etanercept Approved Countries (per Protocol Addendum (2))

I1F-MC-RHCD-Addendum(2) - Double-Blind Treatment Period

Page 40 of 50

12:06 07JAN2020

PDPM

Subgroup: Previous non-biologic systemic therapy

Category	Subgroup	PBO (N=19) n (%)	ETN (N=30) n (%)	IXEQ4W (N=38) n (%)	Total (N=87) n (%)
Severe	Never used	0	0	0	0
	Ever used	0	0	0	0
Non-anaphylaxis					
Mild	Never used	0	0	2 (7.4%)	2 (3.5%)
	Ever used	0	0	0	0
Moderate	Never used	0	0	1 (3.7%)	1 (1.8%)
	Ever used	0	0	0	0
Severe	Never used	0	0	0	0
	Ever used	0	0	0	0
Injection-site reactions					
Mild	Never used	0	0	0	0
	Ever used	0	0	0	0
Moderate	Never used	0	0	0	0
	Ever used	0	0	0	0
Severe	Never used	0	0	0	0
	Ever used	0	0	0	0

Malignancies

Notes: ETN = Etanercept; IXEQ4W = Ixekizumab; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; PBO = Placebo.

See complete footnote on last page of the output.

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

TEAE of Special Interest by Maximum Severity

By Demographic, Geographic Region, Baseline Disease Severity, Previous Psoriasis Therapy, Duration of Disease Subgroup

Safety Population - Etanercept Approved Countries (per Protocol Addendum (2))

I1F-MC-RHCD-Addendum(2) - Double-Blind Treatment Period

Page 41 of 50

12:06 07JAN2020

PDPM

Subgroup: Previous non-biologic systemic therapy

Category	Subgroup	PBO (N=19) n (%)	ETN (N=30) n (%)	IXEQ4W (N=38) n (%)	Total (N=87) n (%)
Mild	Never used	0	0	0	0
	Ever used	0	0	0	0
Moderate	Never used	0	0	0	0
	Ever used	0	0	0	0
Severe	Never used	0	0	0	0
	Ever used	0	0	0	0
Depressions Mild	Never used	0	0	0	0
	Ever used	0	0	0	0
Moderate	Never used	0	0	0	0
	Ever used	0	0	0	0
Severe	Never used	0	0	0	0
	Ever used	0	0	0	0
Interstitial lung disease Mild	Never used	0	0	0	0
	Ever used	0	0	0	0
Moderate	Never used	0	0	0	0
	Ever used	0	0	0	0

Notes: ETN = Etanercept; IXEQ4W = Ixekizumab; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; PBO = Placebo.

See complete footnote on last page of the output.

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

TEAE of Special Interest by Maximum Severity

By Demographic, Geographic Region, Baseline Disease Severity, Previous Psoriasis Therapy, Duration of Disease Subgroup

Safety Population - Etanercept Approved Countries (per Protocol Addendum (2))
I1F-MC-RHCD-Addendum(2) - Double-Blind Treatment Period

Page 42 of 50
12:06 07JAN2020
PDPM

Subgroup: Previous non-biologic systemic therapy

Category	Subgroup	PBO (N=19) n (%)	ETN (N=30) n (%)	IXEQ4W (N=38) n (%)	Total (N=87) n (%)
Severe	Never used	0	0	0	0
	Ever used	0	0	0	0
Specific Inflammatory bowel disease - unadjudicated					
Mild	Never used	0	0	0	0
	Ever used	0	0	0	0
Moderate	Never used	0	0	0	0
	Ever used	0	0	0	0
Severe	Never used	0	0	0	0
	Ever used	0	0	0	0
Inflammatory bowel disease - confirmed by adjudication					
Mild	Never used	0	0	0	0
	Ever used	0	0	0	0
Moderate	Never used	0	0	1 (3.7%)	1 (1.8%)
	Ever used	0	0	0	0
Severe	Never used	0	0	0	0
	Ever used	0	0	0	0

Notes: ETN = Etanercept; IXEQ4W = Ixekizumab; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; PBO = Placebo.

See complete footnote on last page of the output.

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

TEAE of Special Interest by Maximum Severity

By Demographic, Geographic Region, Baseline Disease Severity, Previous Psoriasis Therapy, Duration of Disease Subgroup

Safety Population - Etanercept Approved Countries (per Protocol Addendum (2))

I1F-MC-RHCD-Addendum(2) - Double-Blind Treatment Period

Page 43 of 50

12:06 07JAN2020

PDPM

Subgroup: Duration of disease

Category	Subgroup	PBO (N=19) n (%)	ETN (N=30) n (%)	IXEQ4W (N=38) n (%)	Total (N=87) n (%)
Ns	>0.5 year and <=2 years	7	5	11	23
	>2 years	12	23	25	60
Hepatic Mild	>0.5 year and <=2 years	0	0	0	0
	>2 years	0	0	0	0
Moderate	>0.5 year and <=2 years	0	0	0	0
	>2 years	0	0	0	0
Severe	>0.5 year and <=2 years	0	0	0	0
	>2 years	0	0	0	0
Cytopenias Mild	>0.5 year and <=2 years	0	0	0	0
	>2 years	0	0	0	0
Moderate	>0.5 year and <=2 years	0	0	0	0
	>2 years	0	0	0	0

Notes: ETN = Etanercept; IXEQ4W = Ixekizumab; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; PBO = Placebo.

See complete footnote on last page of the output.

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

TEAE of Special Interest by Maximum Severity

Page 44 of 50

By Demographic, Geographic Region, Baseline Disease Severity, Previous Psoriasis Therapy, Duration of Disease Subgroup

12:06 07JAN2020

Safety Population - Etanercept Approved Countries (per Protocol Addendum (2))

PDPM

I1F-MC-RHCD-Addendum(2) - Double-Blind Treatment Period

Subgroup: Duration of disease

Category	Subgroup	PBO (N=19) n (%)	ETN (N=30) n (%)	IXEQ4W (N=38) n (%)	Total (N=87) n (%)
Severe	>0.5 year and <=2 years	0	0	0	0
	>2 years	0	0	0	0
Infections Mild	>0.5 year and <=2 years	0	0	3 (27.3%)	3 (13.0%)
	>2 years	2 (16.7%)	3 (13.0%)	6 (24.0%)	11 (18.3%)
Moderate	>0.5 year and <=2 years	0	0	1 (9.1%)	1 (4.3%)
	>2 years	1 (8.3%)	2 (8.7%)	3 (12.0%)	6 (10.0%)
Severe	>0.5 year and <=2 years	0	0	0	0
	>2 years	0	1 (4.3%)	0	1 (1.7%)
Allergic Reactions/hypersensitivities Mild	>0.5 year and <=2 years	0	0	1 (9.1%)	1 (4.3%)
	>2 years	0	0	1 (4.0%)	1 (1.7%)
Moderate	>0.5 year and <=2 years	0	0	0	0
	>2 years	0	0	1 (4.0%)	1 (1.7%)

Notes: ETN = Etanercept; IXEQ4W = Ixekizumab; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; PBO = Placebo.

See complete footnote on last page of the output.

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

TEAE of Special Interest by Maximum Severity
 By Demographic, Geographic Region, Baseline Disease Severity, Previous Psoriasis Therapy, Duration of Disease Subgroup
 Safety Population - Etanercept Approved Countries (per Protocol Addendum (2))
 I1F-MC-RHCD-Addendum(2) - Double-Blind Treatment Period

Page 45 of 50
 12:06 07JAN2020
 PDPM

Subgroup: Duration of disease

Category	Subgroup	PBO (N=19) n (%)	ETN (N=30) n (%)	IXEQ4W (N=38) n (%)	Total (N=87) n (%)
Severe	>0.5 year and <=2 years	0	0	0	0
	>2 years	0	0	0	0
Potential Anaphylaxis					
Mild	>0.5 year and <=2 years	0	0	0	0
	>2 years	0	0	0	0
Moderate	>0.5 year and <=2 years	0	0	0	0
	>2 years	0	0	0	0
Severe	>0.5 year and <=2 years	0	0	0	0
	>2 years	0	0	0	0
Non-anaphylaxis					
Mild	>0.5 year and <=2 years	0	0	1 (9.1%)	1 (4.3%)
	>2 years	0	0	1 (4.0%)	1 (1.7%)

Notes: ETN = Etanercept; IXEQ4W = Ixekizumab; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; PBO = Placebo.

See complete footnote on last page of the output.

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

TEAE of Special Interest by Maximum Severity

By Demographic, Geographic Region, Baseline Disease Severity, Previous Psoriasis Therapy, Duration of Disease Subgroup

Safety Population - Etanercept Approved Countries (per Protocol Addendum (2))

I1F-MC-RHCD-Addendum(2) - Double-Blind Treatment Period

Page 46 of 50

12:06 07JAN2020

PDPM

Subgroup: Duration of disease

Category	Subgroup	PBO (N=19) n (%)	ETN (N=30) n (%)	IXEQ4W (N=38) n (%)	Total (N=87) n (%)
Moderate	>0.5 year and <=2 years	0	0	0	0
	>2 years	0	0	1 (4.0%)	1 (1.7%)
Severe	>0.5 year and <=2 years	0	0	0	0
	>2 years	0	0	0	0
Injection-site reactions					
Mild	>0.5 year and <=2 years	0	0	0	0
	>2 years	0	0	0	0
Moderate	>0.5 year and <=2 years	0	0	0	0
	>2 years	0	0	0	0
Severe	>0.5 year and <=2 years	0	0	0	0
	>2 years	0	0	0	0
Malignancies					
Mild	>0.5 year and <=2 years	0	0	0	0
	>2 years	0	0	0	0

Notes: ETN = Etanercept; IXEQ4W = Ixekizumab; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; PBO = Placebo.

See complete footnote on last page of the output.

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

TEAE of Special Interest by Maximum Severity

By Demographic, Geographic Region, Baseline Disease Severity, Previous Psoriasis Therapy, Duration of Disease Subgroup

Safety Population - Etanercept Approved Countries (per Protocol Addendum (2))

I1F-MC-RHCD-Addendum(2) - Double-Blind Treatment Period

Page 47 of 50

12:06 07JAN2020

PDPM

Subgroup: Duration of disease

Category	Subgroup	PBO (N=19) n (%)	ETN (N=30) n (%)	IXEQ4W (N=38) n (%)	Total (N=87) n (%)
Moderate	>0.5 year and <=2 years	0	0	0	0
	>2 years	0	0	0	0
Severe	>0.5 year and <=2 years	0	0	0	0
	>2 years	0	0	0	0
Depressions					
Mild	>0.5 year and <=2 years	0	0	0	0
	>2 years	0	0	0	0
Moderate	>0.5 year and <=2 years	0	0	0	0
	>2 years	0	0	0	0
Severe	>0.5 year and <=2 years	0	0	0	0
	>2 years	0	0	0	0
Interstitial lung disease					
Mild	>0.5 year and <=2 years	0	0	0	0
	>2 years	0	0	0	0

Notes: ETN = Etanercept; IXEQ4W = Ixekizumab; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; PBO = Placebo.

See complete footnote on last page of the output.

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

TEAE of Special Interest by Maximum Severity

By Demographic, Geographic Region, Baseline Disease Severity, Previous Psoriasis Therapy, Duration of Disease Subgroup

Safety Population - Etanercept Approved Countries (per Protocol Addendum (2))

I1F-MC-RHCD-Addendum(2) - Double-Blind Treatment Period

Page 48 of 50

12:06 07JAN2020

PDPM

Subgroup: Duration of disease

Category	Subgroup	PBO (N=19) n (%)	ETN (N=30) n (%)	IXEQ4W (N=38) n (%)	Total (N=87) n (%)
Moderate	>0.5 year and <=2 years	0	0	0	0
	>2 years	0	0	0	0
Severe	>0.5 year and <=2 years	0	0	0	0
	>2 years	0	0	0	0
Specific Inflammatory bowel disease - unadjudicated					
Mild	>0.5 year and <=2 years	0	0	0	0
	>2 years	0	0	0	0
Moderate	>0.5 year and <=2 years	0	0	0	0
	>2 years	0	0	0	0
Severe	>0.5 year and <=2 years	0	0	0	0
	>2 years	0	0	0	0

Inflammatory bowel disease - confirmed by adjudication

Notes: ETN = Etanercept; IXEQ4W = Ixekizumab; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; PBO = Placebo.

See complete footnote on last page of the output.

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

TEAE of Special Interest by Maximum Severity

By Demographic, Geographic Region, Baseline Disease Severity, Previous Psoriasis Therapy, Duration of Disease Subgroup

Safety Population - Etanercept Approved Countries (per Protocol Addendum (2))

I1F-MC-RHCD-Addendum(2) - Double-Blind Treatment Period

Page 49 of 50

12:06 07JAN2020

PDPM

Subgroup: Duration of disease

Category	Subgroup	PBO (N=19) n (%)	ETN (N=30) n (%)	IXEQ4W (N=38) n (%)	Total (N=87) n (%)
Mild	>0.5 year and <=2 years	0	0	0	0
	>2 years	0	0	0	0
Moderate	>0.5 year and <=2 years	0	0	0	0
	>2 years	0	0	0	0
Severe	>0.5 year and <=2 years	0	0	0	0
	>2 years	0	0	0	0

Notes: ETN = Etanercept; IXEQ4W = Ixekizumab; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; PBO = Placebo.

See complete footnote on last page of the output.

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

TEAE of Special Interest by Maximum Severity

By Demographic, Geographic Region, Baseline Disease Severity, Previous Psoriasis Therapy, Duration of Disease Subgroup

Safety Population - Etanercept Approved Countries (per Protocol Addendum (2))

I1F-MC-RHCD-Addendum(2) - Double-Blind Treatment Period

Page 50 of 50

12:06 07JAN2020

PDPM

Notes: ETN = Etanercept; IXEQ4W = Ixekizumab Q4W; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; PBO = Placebo.

A treatment-emergent adverse event (TEAE) is defined as an event that first occurred or worsened in severity after baseline and on or prior to the date of the last visit within the Double-Blind Treatment Period.

MedDRA Version 22.0.