Dokumentvorlage, Version vom 18.11.2025

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Risankizumab (Skyrizi®)

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Modul 4 A

Behandlung der mittelschweren bis schweren Plaque-Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen ab einem Alter von 6 Jahren, die für eine systemische Therapie infrage kommen

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 20.07.2026

Inhaltsverzeichnis

Seite

Inhaltsverzeichnis ... **1**
Tabellenverzeichnis ... **4**
Abbildungsverzeichnis ... **10**
Abkürzungsverzeichnis ... **12**
4 Modul 4 – allgemeine Informationen ... **17**
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 ... 18
4.2 Methodik ... 33
4.2.1 Fragestellung ... 33
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung ... 35
4.2.3 Informationsbeschaffung ... 39
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers ... 40
4.2.3.2 Bibliografische Recherche ... 40
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken ... 41
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschuss ... 42
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien ... 44
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise ... 44
4.2.5 Informationssynthese und -analyse ... 46
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien ... 46
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien ... 47
4.2.5.3 Metaanalysen ... 60
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen ... 62
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren ... 63
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche ... 65
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen ... 67
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 68
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 68
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers ... 68
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Recherche ... 70
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken ... 74
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses ... 75
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 77
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 79
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen ... 79
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene ... 110
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien ... 111
4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT ... 112
4.3.1.3.1.1 Todesfälle – RCT ... 116

4.3.1.3.1.2 Psoriasis Area and Severity Index (PASI) – RCT 119
4.3.1.3.1.3 Juckreiz-Symptomatik, erhoben mittels Psoriasis Symptoms Scale (PSS) Juckreiz und Juckreiz-NRS – RCT 130
4.3.1.3.1.4 Gesundheitsbezogene Lebensqualität, erhoben mittels des (Children's) Dermatology Life Quality Index ([C]DLQI) – RCT 138
4.3.1.3.1.5 Unerwünschte Ereignisse (UE) – RCT 144
4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT 171
4.3.1.3.2.1 Todesfälle – Subgruppen 176
4.3.1.3.2.2 PASI – Subgruppen 177
4.3.1.3.2.3 PSS (Juckreiz) – Subgruppen 177
4.3.1.3.2.4 Gesundheitsbezogene Lebensqualität, erhoben mittels des DLQI – Subgruppen 180
4.3.1.3.2.5 Unerwünschte Ereignisse (UE) – Subgruppen 181
4.3.2 Weitere Unterlagen 182
4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien 182
4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche 182
4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche 183
4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen 183
4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT 184
4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT 187
4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien 187
4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien 187
4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien 188
4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien 189
4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien 189
4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien 190
4.3.2.3 Weitere Untersuchungen 191
4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen 191
4.3.2.3.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers 192
4.3.2.3.1.2 Studien aus der bibliografischen Recherche 194
4.3.2.3.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken 197
4.3.2.3.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses 198
4.3.2.3.1.5 Resultierender Studienpool: weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 199
4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen 200
4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen 201
4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen 201
4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen 202
4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens 202
4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise 202
4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß 203

4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht ... 219
4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte ... 219
4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche ... 219
4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen ... 219
4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen ... 220
4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten ... 220
4.6 Referenzliste ... 222
Anhang 4A : Suchstrategien – bibliografische Recherche ... 231
Anhang 4B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken ... 235
Anhang 4C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Recherche) ... 238
Anhang 4D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken) ... 239
Anhang 4E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT ... 287
Anhang 4F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten ... 322
Anhang 4G : Weitere Ergebnisse ... 339

Tabellenverzeichnis

Seite

Tabelle 4-1: Einschluss- und Ausschlusskriterien zur Selektion relevanter RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Kindern und Jugendlichen 19

Tabelle 4-2: Einschluss- und Ausschlusskriterien zur Selektion relevanter RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Erwachsenen für einen Evidenztransfer..... 20

Tabelle 4-3: Einschluss- und Ausschlusskriterien zur Selektion relevanter weiterer Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Kindern und Jugendlichen..... 22

Tabelle 4-4: Ergebnisse zu Woche 16 aus dem Studienteil OptIMMize-1 Teil 2 (Periode A) bei Jugendlichen: Vergleich Risankizumab vs. Ustekinumab (ITT-Population) 27

Tabelle 4-5: Ergebnisse für die mittlere Veränderung von Baseline bis Woche 16 im Studienteil OptIMMize-1 Teil 2 (Periode A) bei Jugendlichen: Vergleich Risankizumab vs. Ustekinumab (ITT-Population) 28

Tabelle 4-6: Ergebnisse zu Woche 52 in der Studie OptIMMize-1 im Risankizumab-Arm bei Kindern und Jugendlichen (ITT-Population) (OptIMMize-1 Teil 2 und Teil 4) 29

Tabelle 4-7: Zusammenfassung der Ergebnisse[a] und Zusatznutzen für die Metaanalyse der Studien UltIMMa-1 und UltIMMa-2 30

Tabelle 4-8: Einschluss- und Ausschlusskriterien zur Selektion relevanter RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Kindern und Jugendlichen 36

Tabelle 4-9: Einschluss- und Ausschlusskriterien zur Selektion relevanter RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Erwachsenen für einen Evidenztransfer..... 37

Tabelle 4-10: Einschluss- und Ausschlusskriterien zur Selektion relevanter weiterer Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Kindern und Jugendlichen..... 38

Tabelle 4-11: Nutzendimensionen und patientenrelevante Endpunkte zur Bewertung des Ausmaßes des medizinischen Nutzens von Risankizumab..... 50

Tabelle 4-12: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 69

Tabelle 4-13: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 70

Tabelle 4-14: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 74

Tabelle 4-15: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 76

Tabelle 4-16: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 78

Tabelle 4-17: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 80

Tabelle 4-18: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 84

Tabelle 4-19: Charakterisierung der Studienpopulationen: Demografische Charakteristika zu Baseline nach Behandlungsarm im Studienteil OptIMMize-1 Teil 2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population) 85
Tabelle 4-20: Charakterisierung der Studienpopulationen: Demografische Charakteristika zu Baseline im Studienteil OptIMMize-1 Teil 4 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population) 86
Tabelle 4-21: Charakterisierung der Studienpopulationen: Krankheitsspezifische Charakteristika zu Baseline nach Behandlungsarm im Studienteil OptIMMize-1 Teil 2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population) 87
Tabelle 4-22: Charakterisierung der Studienpopulationen: Krankheitsspezifische Charakteristika zu Baseline im Studienteil OptIMMize-1 Teil 4 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population) 88
Tabelle 4-23: Charakterisierung der Studienpopulation: Medizinische Vorgeschichte zu Baseline nach Behandlungsarm im Studienteil OptIMMize-1 Teil 2 (Gesamt) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population) 89
Tabelle 4-24: Charakterisierung der Studienpopulation: Medizinische Vorgeschichte zu Baseline im Studienteil OptIMMize-1 Teil 4 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population) 90
Tabelle 4-25: Patientendisposition nach Behandlungsarm im Studienteil OptIMMize-1 Teil 2 (Gesamt) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population) 90
Tabelle 4-26: Patientendisposition im Studienteil OptIMMize-1 Teil 4 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population) 91
Tabelle 4-27: Charakterisierung der Studienpopulationen: Demografische Charakteristika zu Baseline nach Behandlungsarm in den RCT UltIMMa-1 und UltIMMa-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population) 91
Tabelle 4-28: Charakterisierung der Studienpopulation: Krankheitsspezifische Charakteristika zu Baseline nach Behandlungsarm in den RCT UltIMMa-1 und UltIMMa-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population) 93
Tabelle 4-29: Charakterisierung der Studienpopulation: Medizinische Vorgeschichte zu Baseline nach Behandlungsarm in den RCT UltIMMa-1 und UltIMMa-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population) 96
Tabelle 4-30: Patientendisposition nach Behandlungsarm in den RCT UltIMMa-1 und UltIMMa-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population) 97
Tabelle 4-31: Vergleich der Populationen der Studie OptIMMize-1 mit Real-World-Daten aus Deutschland (Sticherling et al. 2022) 108
Tabelle 4-32: Vergleich der Studienpopulation im Teilanwendungsgebiet B mit der Population im deutschen Psoriasis-Register PsoBest 109
Tabelle 4-33: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 110
Tabelle 4-34: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 112
Tabelle 4-35: Operationalisierung von Todesfällen 116

Tabelle 4-36: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Todesfälle in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 117
Tabelle 4-37: Operationalisierung von Psoriasis Area and Severity Index (PASI) 119
Tabelle 4-38: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Psoriasis Area and Severity Index (PASI) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 120
Tabelle 4-39: Ergebnisse für PASI (75, 90, 100) zu Woche 16 aus dem Studienteil OptIMMize-1 Teil 2 (Periode A) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population) . 121
Tabelle 4-40: Ergebnisse für PASI (75, 90, 100) zu Woche 52 in der Studie OptIMMize-1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population) 122
Tabelle 4-41: Ergebnisse für PASI (Responder) zu Woche 52 in der Metaanalyse der RCT UltIMMa-1 und UltIMMa-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population) 126
Tabelle 4-42: Operationalisierung von Juckreiz-Symptomatik 130
Tabelle 4-43: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Juckreiz-Symptomatik in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 131
Tabelle 4-44: Ergebnisse für die mittlere Veränderung der Juckreiz-NRS von Baseline bis Woche 16 im Studienteil OptIMMize-1 Teil 2 (Periode A) bei Jugendlichen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population) 132
Tabelle 4-45: Ergebnisse für die mittlere Veränderung der Juckreiz-NRS von Baseline bis Woche 52 im Studienteil OptIMMize-1 Teil 2 bei Jugendlichen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population) 133
Tabelle 4-46: Ergebnisse für Verbesserung in Juckreiz-NRS von ≥ 4 zu Woche 16 im Studienteil OptIMMize-1 Teil 2 (Periode A) bei Jugendlichen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population) 134
Tabelle 4-47: Ergebnisse für Verbesserung in Juckreiz-NRS um ≥ 4 zu Woche 52 im Studienteil OptIMMize-1 Teil 2 bei Jugendlichen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population) 134
Tabelle 4-48: Ergebnisse für die mittlere Veränderung der PSS (Juckreiz) von Baseline bis Woche 52 in der Metaanalyse der RCT UltIMMa-1 und UltIMMa-2 bei Erwachsenen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population) 135
Tabelle 4-49: Ergebnisse für PSS (Juckreiz) von 0 (Responder) zu Woche 52 in der Metaanalyse der RCT UltIMMa-1 und UltIMMa-2 bei Erwachsenen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population) 136
Tabelle 4-50: Operationalisierung von (C)DLQI 138
Tabelle 4-51: Bewertung des Verzerrungspotenzials für gesundheitsbezogene Lebensqualität ([C]DLQI) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 139
Tabelle 4-52: Ergebnisse für die mittlere Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (CDLQI) von Baseline bis Woche 16 im Studienteil OptIMMize-1 Teil 2 (Periode A) bei Jugendlichen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population) 140
Tabelle 4-53: Ergebnisse für die mittlere Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (CDLQI) von Baseline bis Woche 52 im Studienteil OptIMMize-1 Teil 2 bei Jugendlichen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population) 141

Tabelle 4-54: Ergebnisse für die mittlere Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (DLQI) von Baseline bis Woche 52 in der Metaanalyse der RCT UltIMMa-1 und UltIMMa-2 bei Erwachsenen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population) 142

Tabelle 4-55: Ergebnisse für DLQI (Responder) zu Woche 52 in der Metaanalyse der RCT UltIMMa-1 und UltIMMa-2 bei Erwachsenen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population) 143

Tabelle 4-56: Operationalisierung von UE 144

Tabelle 4-57: Bewertung des Verzerrungspotenzials für UE in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 146

Tabelle 4-58: Ergebnisse für UE vor Woche 16[a] im Studienteil OptIMMize-1 Teil 2 (Periode A) bei Jugendlichen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF-Population)..... 147

Tabelle 4-59: Ergebnisse für UE nach Woche 16[a] im Studienteil OptIMMize-1 Teil 2 (Periode B) bei Jugendlichen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF-Population)..... 148

Tabelle 4-60: Ergebnisse für UE im Studienteil OptIMMize-1 Teil 4 bei Kindern mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF-Population)..... 149

Tabelle 4-61: Ergebnisse für UE vor Woche 16[a] , sortiert nach Systemorganklassen (SOC) im Studienteil OptIMMize-1 Teil 2 (Periode A) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF-Population) 149

Tabelle 4-62: Ergebnisse für UE nach Woche 16[a] , sortiert nach Systemorganklassen (SOC) im Studienteil OptIMMize-1 Teil 2 (Periode B) bei Jugendlichen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF-Population)..... 151

Tabelle 4-63: Ergebnisse für UE, sortiert nach Systemorganklassen (SOC) im Studienteil OptIMMize-1 Teil 4 bei Kindern mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF-Population) 154

Tabelle 4-64: Ergebnisse für schwere UE vor Woche 16[a] (CTCAE-Grad ≥ 3), sortiert nach Systemorganklassen (SOC) im Studienteil OptIMMize-1 Teil 2 (Periode A) bei Jugendlichen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF-Population) 156

Tabelle 4-65: Ergebnisse für schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) nach Woche 16[a] , sortiert nach Systemorganklassen (SOC) im Studienteil OptIMMize-1 Teil 2 (Periode B) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF-Population)..... 157

Tabelle 4-66: Ergebnisse für SUE nach Woche 16[a] , sortiert nach Systemorganklassen (SOC) im Studienteil OptIMMize-1 Teil 2 (Periode B) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF-Population)..... 157

Tabelle 4-67: Ergebnisse für UE in der Metaanalyse der RCT UltIMMa-1 und UltIMMa-2 bei Erwachsenen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF-Population) 158

Tabelle 4-68: Ergebnisse für UE sortiert nach Systemorganklassen (SOC) in der Metaanalyse der RCT UltIMMa-1 und UltIMMa-2 bei Erwachsenen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF-Population)..... 159

Tabelle 4-69: Ergebnisse für SUE sortiert nach Systemorganklassen (SOC) in der Metaanalyse der RCT UltIMMa-1 und UltIMMa-2 bei Erwachsenen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF-Population)..... 169

Tabelle 4-70: Ergebnisse für UE, die zum Therapieabbruch führten, sortiert nach Systemorganklassen (SOC) in der Metaanalyse der RCT UltIMMa-1 und UltIMMa-2 bei Erwachsenen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF-Population) 171
Tabelle 4-71: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen je Endpunkt für die Metaanalyse der RCT UltIMMa-1 und UltIMMa-2 173
Tabelle 4-72: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für die Metaanalyse der RCT UltIMMa-1 und UltIMMa-2 174
Tabelle 4-73: Interaktionstest der Subgruppenanalyse für PASI (Responder) zu Woche 52 aus der patientenindividuellen Metaanalyse der RCT UltIMMa-1 und UltIMMa-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population) 177
Tabelle 4-74: Interaktionstest der Subgruppenanalyse für den Endpunkt PSS (Juckreiz) aus der patientenindividuellen Metaanalyse der RCT UltIMMa-1 und UltIMMa-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population) 178
Tabelle 4-75: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die mittlere Veränderung der PSS (Juckreiz) von Baseline bis Woche 52 aus der patientenindividuellen Metaanalyse der RCT UltIMMa-1 und UltIMMa-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population) 178
Tabelle 4-76: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für PSS (Juckreiz) von 0 (Responder) zu Woche 52 aus der patientenindividuellen Metaanalyse der RCT UltIMMa-1 und UltIMMa-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population) 179
Tabelle 4-77: Interaktionstest der Subgruppenanalyse für den Endpunkt DLQI aus der patientenindividuellen Metaanalyse der RCT UltIMMa-1 und UltIMMa-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population) 181
Tabelle 4-78: Interaktionstest der Subgruppenanalyse für UE aus der patientenindividuellen Metaanalyse der RCT UltIMMa-1 und UltIMMa-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF-Population) 182
Tabelle 4-79: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche 184
Tabelle 4-80: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden 184
Tabelle 4-81: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> 185
Tabelle 4-82: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche 185
Tabelle 4-83: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche 186
Tabelle 4-84: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien 188
Tabelle 4-85: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien 189
Tabelle 4-86: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> 189
Tabelle 4-87: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien 190
Tabelle 4-88: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 193

Tabelle 4-89: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 194
Tabelle 4-90: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 197
Tabelle 4-91: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 198
Tabelle 4-92: Studienpool – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 200
Tabelle 4-93: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen 201
Tabelle 4-94: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen 201
Tabelle 4-95: Ergebnisse zu Woche 16 aus dem Studienteil OptIMMize-1 Teil 2 (Periode A) bei Jugendlichen: Vergleich Risankizumab vs. Ustekinumab (ITT-Population) 212
Tabelle 4-96: Ergebnisse für die mittlere Veränderung von Baseline bis Woche 16 im Studienteil OptIMMize-1 Teil 2 (Periode A) bei Jugendlichen: Vergleich Risankizumab vs. Ustekinumab (ITT-Population) 213
Tabelle 4-97: Ergebnisse zu Woche 52 in der Studie OptIMMize-1 im Risankizumab-Arm bei Kindern und Jugendlichen (ITT-Population) (OptIMMize-1 Teil 2 und Teil 4) 214
Tabelle 4-98: Zusammenfassung der Ergebnisse[a] und Zusatznutzen für die Metaanalyse der Studien UltIMMa-1 und UltIMMa-2 215
Tabelle 4-99: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens 219
Tabelle 4-100 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie OptIMMize-1 288
Tabelle 4-101 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie UltIMMa-1 (M16-008) 302
Tabelle 4-102 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie UltIMMa-2 (M15-995) 312
Tabelle 4-103 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie OptIMMize-1 Teil 2 (Periode A) 323
Tabelle 4-104 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie OptIMMize-1: Teil 1, Teil 2 Periode B, Teil 3, Teil 4 338

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Recherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel 71

Abbildung 2: Flussdiagramm der bibliografischen Recherche – Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Kindern und Jugendlichen 72

Abbildung 3: Flussdiagramm der bibliografischen Recherche – Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Erwachsenen (Evidenztransfer) 73

Abbildung 4: Studiendesign der Studie OptIMMize-1 Teil 2 101

Abbildung 5: Studiendesign der Studie OptIMMize-1 Teil 4 102

Abbildung 6: Studiendesign der Studien UltIMMa-1 und UltIMMa-2 103

Abbildung 7: Verlaufskurve für PASI 75 (Responder) aus dem Studienteil OptIMMize-1 Teil 2 (Periode A) über 16 Wochen (ITT-Population); Risankizumab versus Ustekinumab 123

Abbildung 8: Verlaufskurve für PASI 75 (Responder) aus dem Studienteil OptIMMize-1 Teil 2 über 52 Wochen (ITT-Population); Risankizumab 123

Abbildung 9: Verlaufskurve für PASI 90 (Responder) aus dem Studienteil OptIMMize-1 Teil 2 (Periode A) über 16 Wochen (ITT-Population); Risankizumab versus Ustekinumab 124

Abbildung 10: Verlaufskurve für PASI 90 (Responder) aus dem Studienteil OptIMMize-1 Teil 2 über 52 Wochen (ITT-Population); Risankizumab 124

Abbildung 11: Verlaufskurve für PASI 100 (Responder) aus dem Studienteil OptIMMize-1 Teil 2 (Periode A) über 16 Wochen (ITT-Population); Risankizumab versus Ustekinumab 125

Abbildung 12: Verlaufskurve für PASI 100 (Responder) aus dem Studienteil OptIMMize-1 Teil 2 über 52 Wochen (ITT-Population); Risankizumab 125

Abbildung 13: Verlaufskurve für PASI 75, PASI 90 und PASI 100 (Responder) aus dem Studienteil OptIMMize-1 Teil 4 über 52 Wochen (ITT-Population); Risankizumab 126

Abbildung 14: Verlaufskurve für PASI 100 (Responder) aus der Metaanalyse der RCT (UltIMMa-1 und UltIMMa-2) über 52 Wochen (ITT-Population); Risankizumab versus Ustekinumab 128

Abbildung 15: Verlaufskurve für PASI 90 (Responder) aus der Metaanalyse der RCT (UltIMMa-1 und UltIMMa-2) über 52 Wochen (ITT-Population); Risankizumab versus Ustekinumab 128

Abbildung 16: Verlaufskurve für PASI 75 (Responder) aus der Metaanalyse der RCT (UltIMMa-1 und UltIMMa-2) über 52 Wochen (ITT-Population); Risankizumab versus Ustekinumab 129

Abbildung 17: Verlaufskurve für PSS (Juckreiz) von 0 (Responder) aus der Metaanalyse der RCT (UltIMMa-1 und UltIMMa-2) über 52 Wochen (ITT-Population); Risankizumab versus Ustekinumab 137

Abbildung 18: Verlaufskurve für DLQI von 0 oder 1 (Responder) aus der Metaanalyse der RCT (UltIMMa-1 und UltIMMa-2) über 52 Wochen (ITT-Population); Risankizumab versus Ustekinumab 144

Abbildung 19: Flussdiagramm der bibliografischen Recherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 195
Abbildung 20: Flussdiagramm der bibliografischen Recherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Kindern und Jugendlichen 196
Abbildun 21: Flow-Chart der Studie OptIMMize-1 Teil 2 301
Abbildung 22: Flow-Chart der Studie OptIMMize-1 Teil 4 301
Abbildung 23: Flow-Chart der Studie UltIMMa-1 310
Abbildung 24: Flow-Chart der Studie UltIMMa-1 (Teilpopulation B) 311
Abbildung 25: Flow-Chart der Studie UltIMMa-2 320
Abbildung 26: Flow-Chart der Studie UltIMMa-2 (Teilpopulation B) 321

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AE	Adverse Event
ALT	Alanin-Aminotransferase
AST	Aspartat-Aminotransferase
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ANCOVA	Kovarianzanalyse (Analysis of Covariance)
Bewertungsumfang	Bewertungsumfang sind gemäß Artikel 2 Nummer 9 der Verordnung (EU) 2021/2282 die von den Mitgliedsstaaten der Europäischen Union gemeinsam in Auftrag gegebenen Parameter für eine gemeinsame klinische Bewertung in Bezug auf Patientenpopulation, Intervention, Komparatoren und gesundheitsbezogene Endpunkte, die im Verfahren nach Artikel 8 Absatz 6 der Verordnung (EU) 2021/2282 festgelegt werden.
BL	Baseline
BMI	Body Mass Index
BSA	Körperoberfläche (Body Surface Area)
CDLQI	Children's Dermatology Life Quality Index
CMH	Cochran-Mantel-Haenszel
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
COVID-19	Coronavirus-Krankheit-2019 (Coronavirus Disease 2019)
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CTIS	Clinical Trials Information System
DAS28	Disease Activity Score 28
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
DLQI	Dermatology Life Quality Index
DMC	Data Monitoring Committee
DNA	Desoxyribonukleinsäure (Deoxyribonucleic Acid)
eCRF	Electronic Case Report Form
EG	Europäische Gemeinschaft
EKG	Elektrokardiogramm
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency)
EQ-5D-5L VAS	EuroQoL 5 Dimensions 5 Level Visual Analog Scale
EU	Europäische Union

Abkürzung	Bedeutung
EU-CTR	European Union Clinical Trials Register
EU-Dossier	Europäisches Dossier sind die im nach Artikel 10 Absatz 2 der Verordnung (EU) 2021/2282 zur Durchführung einer gemeinsamen klinischen Bewertung vorgelegten Dossier enthaltenen und die nach Artikel 10 Absatz 5 Satz 2 der Verordnung (EU) 2021/2282, auf Aufforderung nach Artikel 11 Absatz 2 Satz 1 der Verordnung (EU) 2021/2282 oder in Folge einer Information nach Artikel 11 Absatz 2 Satz 3 der Verordnung (EU) 2021/2282 nachgereichten Informationen, Daten, Analysen und sonstigen Nachweise.
FDLQI	Family Dermatology Life Quality Index
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GCP	Good Clinical Practice
Gemeinsame klinische Bewertung	Gemeinsame klinische Bewertung eines Arzneimittels im Sinne des Artikels 2 Nummer 6 der Verordnung (EU) 2021/2282 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 15. Dezember 2021 über die Bewertung von Gesundheitstechnologien und zur Änderung der Richtlinie 2011/24/EU (ABl. L 458 vom 22.12.2021, S. 1; L, 2024/90313, 28.5.2024) nach den Vorgaben der Verordnung (EU) 2021/2282
HADS	Hospital Anxiety and Depression Scale
HAQ-DI	Health Assessment Questionnaire Disability Index
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HOMA	Homeostasis Model Assessment
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use
IEC	Unabhängige Ethikkommission (Independent Ethics Committee)
IgG1	Immunglobulin G1
IL	Interleukin
IPD	Individuelle Patientendaten
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IRB	Institutional Review Board
IRT	Interaktives Response Technologie System (Interactive Response Technology)
ITT	Intention-to-Treat
k. A.	Keine Angabe
KI/CI	Konfidenzintervall
LOCF	Last Observation Carried Forward

Abkürzung	Bedeutung
LS MW	Least-Squares-Mittelwert
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MEDLINE	Medical Literature Analysis and Retrieval System Online
MI	Multiple Imputation
MID	Minimale klinisch relevante Verbesserung (Minimal Important Difference)
MMRM	Mixed effect Model Repeat Measurement
MTC	Mixed Treatment Comparison
MW	Mittelwert
MWD	Mittelwertdifferenz
n. d.	Nicht durchgeführt
NAPSI	Nail Psoriasis Severity Index
NB	Nicht erreicht oder nicht berechenbar
NCT	National Clinical Trial
NRI	Non-Responder-Imputation
NRS	Numeric Rating Scale
OLE	Offene Verlängerungsstudie (Open-label Extension)
OR	Odds Ratio
PASI	Psoriasis Area and Severity Index
PDCO	Pädiatrieausschuss (Paediatric Committee)
PIP	Pädiatrischer Prüfplan (Paediatric Investigation Plan)
PP	Per Protokoll
PPASI	Palmoplantar Psoriasis Area and Severity Index
PPD	Purified Protein Derivative
PsA	Psoriasis-Arthritis
PSS	Psoriasis Symptoms Scale
PSSI	Psoriasis Scalp Severity Index
PT	Preferred Term nach MedDRA
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)
RCTC	Rheumatology Common Toxicity Criteria
RD	Risikodifferenz
RNA	Ribonukleinsäure (Ribonucleic Acid)

Abkürzung	Bedeutung
RR	Relatives Risiko
RZB	Risankizumab
s.c.	Subkutan
SAF	Safety Analysis Set
SAP	Statistischer Analyseplan
SD	Standardabweichung
SE	Standardfehler (Standard Error)
SGB	Sozialgesetzbuch
SMD	Standardisierte Mittelwertdifferenz
SMQs	Standardised MedDRA Queries
SOC	Systemorganklasse (System Organ Class) nach MedDRA
sPGA	Static Physician's Global Assessment
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TEAE	Behandlungsbedingt auftretende unerwünschte Ereignisse (Treatment Emergent Adverse Events)
Th17-Zellen	T-Helferzellen vom Typ 17
TNF	Tumornekrosefaktor
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
UE	Unerwünschtes Ereignis
ULN	Oberer Normwert (Upper Limit of Normal)
UST	Ustekinumab
VerfO	Verfahrensordnung
Verordnung (EU) 2021/2282	Verordnung (EU) 2021/2282 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 15. Dezember 2021 über die Bewertung von Gesundheitstechnologien und zur Änderung der Richtlinie 2011/24/EU
Wk	Woche (Week)
ZVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

Hinweis zur Verwendung geschlechtergerechter Sprache

Das in diesem Text gewählte generische Maskulinum bezieht sich ausdrücklich auf alle Geschlechteridentitäten.

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- beziehungsweise Abbildungsverzeichnis aufzuführen.

Im Falle einer vorangegangenen gemeinsamen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 müssen pharmazeutische Unternehmen keine Informationen, Daten, Analysen oder sonstige Nachweise vorlegen, die bereits auf Unionsebene vorgelegt wurden.

Wurde für ein Arzneimittel ein EU-Dossier vorgelegt und wurde die gemeinsame klinische Bewertung des Arzneimittels nicht nach Artikel 10 Absatz 6 Satz 1 der Verordnung (EU) 2021/2282 eingestellt, hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 9 Absatz 2a VerfO anzugeben, ob und welche Nachweise aus dem EU-Dossier Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, indem er durch Verweise in den betroffenen Abschnitten des vorliegenden Dossiers auf diese Nachweise Bezug nimmt.

Die Verweise sind dabei bis zur untersten vorhandenen Gliederungsebene und auf Abschnittsebene zu spezifizieren. Bei Verweisen auf Tabellen oder Abbildungen ist zusätzlich die jeweilige Tabellen- beziehungsweise Abbildungsnummerierung anzugeben.

Sind in Fällen einer vorangegangenen gemeinsamen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 Angaben zum Nachweis des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher teilweise oder vollständig nicht im EU-Dossier vorgelegt worden, so sind diese Angaben in den betroffenen Abschnitten des Moduls 4 jeweils zu ergänzen beziehungsweise die jeweilige Datei in Modul 5 vorzulegen.

Die Abschnitte 4.2.1 und 4.4, die sich auf die Fragestellung für die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V in Bezug auf den deutschen Versorgungskontext beziehungsweise auf die abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens beziehen, sind unabhängig von einer vorangegangenen gemeinsamen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 ohne Verweise auszufüllen.

Sofern für ein Arzneimittel bis zum für die Einreichung des nationalen Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt kein europäisches Dossier vorgelegt wurde oder die gemeinsame klinische Bewertung des Arzneimittels nach Artikel 10 Absatz 6 Satz 1 Verordnung (EU) 2021/2282 eingestellt wurde, sind Verweise auf bereits im EU-Dossier vorgelegte Informationen, Daten, Analysen oder sonstige Nachweise nicht möglich. In diesem Fall hat der pharmazeutische Unternehmer alle erforderlichen Angaben in Modul 4 ohne Verweise auszufüllen und die zugehörigen Dateien in Modul 5 vorzulegen.

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

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

Fragestellung

Ziel des vorliegenden Dossiers ist die Bewertung des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens von Risankizumab zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen ab einem Alter von 6 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis bei, die für eine systemische Therapie infrage kommen.

Die Bewertung erfolgt gegenüber der vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) anhand patientenrelevanter Endpunkte aus den Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Verträglichkeit.

Datenquellen

Verschiedene Datenquellen wurden zur Informationsbeschaffung herangezogen.

Die bibliografische Literaturrecherche wurde in den Datenbanken Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE) und Cochrane (Cochrane Central Register of Controlled Trials, Cochrane Database of Systematic Reviews, Database of Abstracts of Reviews of Effects, Health Technology Assessment und Economic Evaluation Database) durchgeführt, wobei für jede einzelne Datenbank eine sequenzielle, individuell adaptierte Suchstrategie entwickelt und separat angewandt wurde. Für die Suche wurde die Plattform OVID verwendet.

Die Studienregistersuche wurde in den Portalen clinicaltrials.gov (https://www.clinicaltrials.gov), Clinical Trials Information System (CTIS) (https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials) und European Union Clinical Trials Register (EU-CTR) (https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search) durchgeführt. Es wurde nach abgeschlossenen, laufenden und abgebrochenen Studien gesucht.

Zudem wurde im Clinical Data Suchportal der Europäischen Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency, EMA) (https://clinicaldata.ema.europa.eu) nach Ergebnisberichten zu denjenigen Studien gesucht, die zuvor schon als relevante Studien identifiziert wurden. Auf der Internetseite des G-BA wurde ebenfalls eine Suche nach Einträgen zu Studien durchgeführt, die bereits anderweitig identifiziert wurden.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Zur Identifikation relevanter Studien für die Nutzenbewertung wird eine Suche für das zu bewertende Arzneimittel nach direkt mit der ZVT vergleichenden randomisierten kontrollierten Studien (Randomized Controlled Trial, RCT) durchgeführt. Für den Fall, dass keine für die Nutzenbewertung relevante RCT identifiziert werden kann, wird zudem eine Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel durchgeführt. Darüber hinaus wird nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis gesucht, die für einen Evidenztransfer geeignet sind.

Diejenigen Studien, die grundsätzlich für die Beantwortung der Fragestellung gemäß Abschnitt 4.2.1 geeignet sind, werden anhand von Ein- und Ausschlusskriterien identifiziert. Eine zusammenfassende Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien findet sich in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 4-1 – Tabelle 4-3).

Randomisierte kontrollierte Studien (RCT)

Tabelle 4-1: Einschluss- und Ausschlusskriterien zur Selektion relevanter RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Kindern und Jugendlichen

Kriterium	Einschluss		Ausschluss		Begründung
Population	Kinder und Jugendliche von 6 bis unter 18 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie infrage kommen	E1	Andere, nicht dem zugelassenen Anwendungsgebiet entsprechende Patientenpopulation	A1	Population des zugelassenen Anwendungsgebiets
Intervention	Behandlung mit Risankizumab gemäß Fachinformation	E2	Andere Therapien	A2	Zu bewertendes Arzneimittel
Vergleichstherapie	Adalimumab oder Ixekizumab oder Secukinumab oder Ustekinumab gemäß Fachinformation	E3	Andere Therapien	A3	ZVT gemäß G-BA

Kriterium	Einschluss		Ausschluss		Begründung
Endpunkte	Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt, der zur Bewertung der Mortalität, Morbidität, Lebensqualität oder der Verträglichkeit verwendet werden kann	E4	Kein patientenrelevanter Endpunkt	A4	Nutzendimensionen nach § 5 Absatz 2 des 5. Kapitels der VerfO
Studientyp	RCT	E5	Keine RCT	A5	RCT bieten aufgrund ihres Designs die höchste Ergebnissicherheit
Studiendauer	Mindestens 24 Wochen	E6	Weniger als 24 Wochen	A6	Mindeststudiendauer gemäß G-BA-Beratung
Publikationstyp	Vollpublikation oder Studienbericht verfügbar, der den Kriterien des CONSORT-Statements, TREND- bzw. STROBE-Statements genügt[a]	E7	Kein Studienbericht oder keine Vollpublikation verfügbar sowie auch keine publizierten Ergebnisse auf der Website offizieller Studienregister[b]	A7	Ausreichende Datenverfügbarkeit ist zur Bewertung von Ergebnissen erforderlich

a: Studien, deren Ergebnisse auf der Website offizieller Studienregister publiziert wurden (z. B. clinicaltrials.gov) können ebenfalls berücksichtigt werden.

b: Keine publizierten Ergebnisse auf der Website offizieller Studienregister, die den Kriterien des CONSORT-Statements, TREND- bzw. STROBE-Statements genügen, Mehrfachpublikation ohne relevante Zusatzinformationen.

CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; STROBE: Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology; TREND: Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design; VerfO: Verfahrensordnung; ZVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie

Randomisierte kontrollierte Studien (RCT) für einen Evidenztransfer

Tabelle 4-2: Einschluss- und Ausschlusskriterien zur Selektion relevanter RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Erwachsenen für einen Evidenztransfer

Kriterium	Einschluss		Ausschluss		Begründung
Population	Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie infrage kommen	E1	Andere, nicht dem zugelassenen Anwendungsgebiet entsprechende Patientenpopulation	A1	Population des zugelassenen Anwendungsgebiets (Erwachsene)
Intervention	Behandlung mit Risankizumab gemäß Fachinformation	E2	Andere Therapien	A2	Zu bewertendes Arzneimittel

Kriterium	Einschluss		Ausschluss		Begründung
Vergleichstherapie	Ustekinumab gemäß Fachinformation	E3	Andere Therapien	A3	Einzige Vergleichstherapie, zu der bei Kindern und Jugendlichen eine für die Nutzenbewertung relevante RCT vorliegt[a]
Endpunkte	Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt, der zur Bewertung der Mortalität, Morbidität, Lebensqualität oder der Verträglichkeit verwendet werden kann	E4	Kein patientenrelevanter Endpunkt	A4	Nutzendimensionen nach § 5 Absatz 2 des 5. Kapitels der VerfO
Studientyp	RCT	E5	Keine RCT	A5	RCT bieten aufgrund ihres Designs die höchste Ergebnissicherheit
Studiendauer	Mindestens 24 Wochen	E6	Weniger als 24 Wochen	A6	Mindeststudiendauer gemäß G-BA-Beratung
Publikationstyp	Vollpublikation oder Studienbericht verfügbar, der den Kriterien des CONSORT-Statements, TREND- bzw. STROBE-Statements genügt[b]	E7	Kein Studienbericht oder keine Vollpublikation verfügbar sowie auch keine publizierten Ergebnisse auf der Website offizieller Studienregister[c]	A7	Ausreichende Datenverfügbarkeit ist zur Bewertung von Ergebnissen erforderlich

a: Ein Evidenztransfer erfordert eine identische ZVT zwischen der pädiatrischen und der erwachsenen Population. Da für Kinder und Jugendliche im vorliegenden Anwendungsgebiet lediglich eine vergleichende Studie mit Ustekinumab als Komparator vorliegt, werden für den Evidenztransfer ausschließlich Studien bei Erwachsenen berücksichtigt, die Ustekinumab als Vergleichstherapie einsetzen.

b: Studien, deren Ergebnisse auf der Website offizieller Studienregister publiziert wurden (z. B. clinicaltrials.gov) können ebenfalls berücksichtigt werden.

c: Keine publizierten Ergebnisse auf der Website offizieller Studienregister, die den Kriterien des CONSORT-Statements, TREND- bzw. STROBE-Statements genügen, Mehrfachpublikation ohne relevante Zusatzinformationen.

CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; STROBE: Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology; TREND: Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design; VerfO: Verfahrensordnung; ZVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie

Weitere Untersuchungen

Tabelle 4-3: Einschluss- und Ausschlusskriterien zur Selektion relevanter weiterer Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Kindern und Jugendlichen

Kriterium	Einschluss		Ausschluss		Begründung
Population	Kinder und Jugendliche von 6 bis unter 18 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie infrage kommen	E1	Andere, nicht dem zugelassenen Anwendungsgebiet entsprechende Patientenpopulation	A1	Population des zugelassenen Anwendungsgebiets
Intervention	Behandlung mit Risankizumab gemäß Fachinformation	E2	Andere Therapien	A2	Zu bewertendes Arzneimittel
Vergleichstherapie	Keine Einschränkung				
Endpunkte	Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt, der zur Bewertung der Mortalität, Morbidität, Lebensqualität oder der Verträglichkeit verwendet werden kann	E4	Kein patientenrelevanter Endpunkt	A4	Nutzendimensionen nach § 5 Absatz 2 des 5. Kapitels der VerfO
Studientyp	Andere (interventionelle) Studientypen	E5	• Beobachtungs-studien • Retrospektive Studien • Nicht interventionelle Studien • Case Reports	A5	Studien, die nach RCT die beste verfügbare Evidenz bieten
Studiendauer	Mindestens 24 Wochen	E6	Weniger als 24 Wochen	A6	Mindeststudiendauer gemäß G-BA-Beratung
Publikationstyp	Vollpublikation oder Studienbericht verfügbar, der den Kriterien des CONSORT-Statements, TREND- bzw. STROBE-Statements genügt[a]	E7	Kein Studienbericht oder keine Vollpublikation verfügbar sowie auch keine publizierten Ergebnisse auf der Website offizieller Studienregister[b]	A7	Ausreichende Datenverfügbarkeit ist zur Bewertung von Ergebnissen erforderlich

Kriterium	Einschluss		Ausschluss		Begründung
a: Studien, deren Ergebnisse auf der Website offizieller Studienregister publiziert wurden (z. B. clinicaltrials.gov) können ebenfalls berücksichtigt werden. b: Keine publizierten Ergebnisse auf der Website offizieller Studienregister, die den Kriterien des CONSORT-Statements, TREND- bzw. STROBE-Statements genügen, Mehrfachpublikation ohne relevante Zusatzinformationen. CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; STROBE: Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology; TREND: Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design; VerfO: Verfahrensordnung					

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

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Risankizumab bei Kindern und Jugendlichen mit mittelschwerer bis schwerer Psoriasis ab 6 Jahren liegt mit der pivotalen Phase-III-Studie OptIMMize-1 eine direkt vergleichende, multizentrische, randomisierte, doppelblinde Studie vor. Der direkt vergleichende Studienteil 2 (Periode A) vergleicht Risankizumab mit Ustekinumab bei Jugendlichen (12 bis unter 18 Jahre) über einen Zeitraum von 16 Wochen. Die nicht vergleichenden, offenen Studienteile 2 (Periode B) und 4 bei Kindern (6 bis unter 12 Jahre) liefern Langzeitdaten bis Woche 52.

Um den Anforderungen des G-BA hinsichtlich der Mindeststudiendauer von 24 Wochen nachzukommen, wird zur Bewertung des Zusatznutzens von Risankizumab ein Evidenztransfer von einer Erwachsenenpopulation auf Kinder und Jugendliche durchgeführt. Dabei wird eine Metaanalyse der zwei direkt vergleichenden, multizentrischen, randomisierten, doppelblinden, placebo- und aktivkontrollierten Phase-III-Studien der Evidenzstufe Ib (§ 5 Absatz 6 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung [AM-NutzenV]) mit erwachsenen Patienten im Rahmen eines Evidenztransfers herangezogen (UltIMMa-1 und UltIMMa-2). Zusätzlich werden Ergebnisse aus dem direkt vergleichenden Studienteil 2 (Periode A) bei Jugendlichen sowie den nicht vergleichenden Studienteilen 2 (Periode B) und 4 bei Kindern der Studie OptIMMize-1 betrachtet, um den Evidenztransfer von Erwachsenen auf Kinder und Jugendliche ab einem Alter von 6 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie infrage kommen, zu begründen.

Evidenztransfer

Rationale

Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1 näher beschrieben, liefert die Studie OptIMMize-1 vergleichende Daten mit der ZVT Ustekinumab für einen Zeitraum von 16 Wochen in der Altersgruppe der 12 bis unter 18-Jährigen. Für Kinder im Alter von 6 bis unter 12 Jahre liegen nicht vergleichende Daten ebenfalls aus der Studie OptIMMize-1 vor. Da der G-BA für chronische Erkrankungen wie der Psoriasis eine Mindeststudiendauer von 24 Wochen fordert, werden ein Evidenztransfer von einer Erwachsenenpopulation und ergänzend die Studie OptIMMize-1 herangezogen, um einen Zusatznutzen im vorliegenden Anwendungsgebiet abzuleiten.

Gemäß den Vorgaben der Zentralen Ethikkommission bei der Bundesärztekammer sind pädiatrische Studien nur zulässig, wenn die Fragestellung durch Studien bei Erwachsenen nicht ausreichend beantwortet werden kann. Für Risankizumab stellte der G-BA bereits einen beträchtlichen Zusatznutzen in der Indikation Psoriasis auf Basis von RCT-Daten bei Erwachsenen fest. Die Studie OptIMMize-1 wurde vom Pädiatrieausschuss (Paediatric Committee, PDCO) der EMA gemäß Verordnung (EG) Nr. 1901/2006 im Rahmen des Pädiatrischen Prüfplans (Paediatric Investigation Plan, PIP) als angemessen bewertet. AbbVie erachtet die Studie OptIMMize-1 in Gestaltung und Dauer als geeignet zur Untersuchung von Wirksamkeit und Sicherheit von Risankizumab bei Kindern und Jugendlichen ab 6 Jahren.

Zur Erfüllung der G-BA-Anforderung einer Mindeststudiendauer von 24 Wochen bei chronischen Erkrankungen werden Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten von Erwachsenen auf die pädiatrische Population (ab 6 Jahren) übertragen. Im Folgenden wird die Erfüllung der G-BA-Voraussetzungen für diesen Evidenztransfer zusammengefasst (eine ausführliche Beschreibung ist in Abschnitt 4.4.2 bzw. Modul 2 und 3 A zu finden).

Voraussetzungen

Vergleichbarkeit des Wirkmechanismus

Risankizumab ist ein humanisierter monoklonaler Immunglobulin G1 (IgG1)-Antikörper, der spezifisch an die p19-Untereinheit von Interleukin (IL)-23 bindet und die IL-23/T-Helferzellen vom Typ 17 (Th17)-Achse unterbricht – einen für Psoriasis zentralen Signalweg, dessen Aktivierung proinflammatorische Zytokine, Keratinozytenproliferation und chronische Entzündung fördert.

Die zentrale Rolle der IL-23/Th17-Achse ist dabei auch bei pädiatrischen Psoriasis-Patienten gut belegt: Kinder und Jugendliche zeigen signifikant erhöhte Th17-Zellen im peripheren Blut, wobei der Anteil mit dem Schweregrad korreliert. In Plaques wurden vermehrt IL-17A und IL-22 produzierende T-Zellen nachgewiesen. Daraus lässt sich ableiten, dass Risankizumab als hochspezifischer IL-23-Inhibitor einen vergleichbaren Wirkmechanismus bei Erwachsenen und Kindern und Jugendlichen entfaltet. Klinische Studien mit weiteren IL-23/Th17-Achse-Inhibitoren zeigen vergleichbare Wirksamkeit und Sicherheit in beiden Altersgruppen, was für einen altersunabhängigen Wirkmechanismus spricht. Pharmakokinetische Analysen belegen zudem eine vergleichbare Wirkstoffexposition nach subkutaner Gabe von Risankizumab bei Erwachsenen und pädiatrischen Patienten.

Detaillierte Informationen zu Wirkmechanismus und pharmakokinetischen Eigenschaften finden sich in Modul 2, Abschnitt 2.1.2.

Vergleichbarkeit des Erkrankungsbildes und der Pathogenese

Psoriasis ist bei Erwachsenen, Kindern und Jugendlichen eine systemische, chronisch-entzündliche Hauterkrankung mit heterogenem Verlauf. Bei rund einem Drittel der Erwachsenen beginnt die Erkrankung bereits im Kindesalter.

Die Pathogenese beruht auf einer Immunsystem-Dysregulation mit Hyperproliferation und gestörter Verhornung von Keratinozyten. Die IL-23/Th17-Achse stellt altersübergreifend einen zentralen pathogenetischen Mechanismus dar.

Trigger-/Risikofaktoren (Infektionen, Stress, Übergewicht, genetische Prädisposition) und assoziierte Komorbiditäten (Hyperlipidämie, Diabetes, Hypertonie, Psoriasis-Arthritis [PsA], inflammatorische Erkrankungen) sind in beiden Altersgruppen vergleichbar und manifestieren sich bereits im Kindesalter. Klinische Merkmale zeigen große Ähnlichkeiten; altersabhängige Besonderheiten beschränken sich auf Morphologie und Lokalisation der Plaques. Juckreiz (60 % – 97 % Erwachsene; 44 % – 96 % Kinder und Jugendliche), Stigmatisierung und psychosoziale Belastungen mit erhöhtem Risiko für Depressionen/Angststörungen betreffen alle Altersgruppen.

Krankheitsbild und Pathogenese sind insgesamt bei Erwachsenen, Kindern und Jugendlichen vergleichbar, was durch klinische Biologika-Studien mit vergleichbarem therapeutischem Ansprechen untermauert wird.

Eine ausführliche Beschreibung des Krankheitsbildes und der Pathogenese der Psoriasis und deren Vergleichbarkeit zwischen pädiatrischen und erwachsenen Patienten ist Modul 3 A des vorliegenden Dossiers zu entnehmen.

Vergleichbarkeit der Wirksamkeit und Sicherheit

Wie in Abschnitt 4.3.1.3 und weiter unten dargestellt, sind Wirksamkeit und Sicherheit von Risankizumab bei Kindern und Jugendlichen mit denen bei Erwachsenen vergleichbar.

Kinder und Jugendliche zeigten unter Risankizumab ein mit dem Ansprechen bei Erwachsenen vergleichbares Therapieansprechen hinsichtlich der Endpunkte zur Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität, sowie gleichgerichtete Effekte. Die Wirksamkeit ist somit zwischen Erwachsenen und Kindern und Jugendlichen vergleichbar.

Das Sicherheitsprofil von Risankizumab ist dabei bei Kindern und Jugendlichen ebenso gut wie bei Erwachsenen.

Die Betrachtung der Subgruppenergebnisse der Erwachsenen (gepoolte Analyse der Studien UltIMMa-1 und UltIMMa-2) zeigte keine für den Evidenztransfer in Bezug auf das Subgruppenmerkmal Alter relevante Effektmodifikation (insbesondere im Hinblick auf den im Anwendungsgebiet nächstgelegenen Altersbereich der unter 40-Jährigen).

In der Gesamtbetrachtung ist das Kriterium der Vergleichbarkeit der Wirksamkeit und Sicherheit somit erfüllt.

Vergleichbarkeit der ZVT

Für Kinder und Jugendliche ab 6 Jahren legte der G-BA am 14. Februar 2024 (Beratungsanforderung: 2023-B-347) folgende ZVT fest: Adalimumab, Etanercept, Ustekinumab oder Secukinumab. Im Rahmen des Nutzenbewertungsverfahrens zu Guselkumab (Vorgangsnummer: 2026-01-01-D-1290) wurde die ZVT um Ixekizumab

erweitert und umfasst nun Adalimumab, Etanercept, Ixekizumab, Ustekinumab oder Secukinumab.

Trotz unterschiedlicher Therapielinieneinteilung bei Erwachsenen bestehen relevante ZVT-Überschneidungen zwischen beiden Altersgruppen. Hervorzuheben ist Ustekinumab als Komparator in den Studien UltIMMa-1, UltIMMa-2 (Erwachsene) und OptIMMize-1 (pädiatrisch) sowie als Bestandteil der ZVT für Erwachsene (Population B) und Kinder und Jugendliche.

Das Kriterium der Vergleichbarkeit der ZVT ist erfüllt.

Ein Zusatznutzen bei Erwachsenen liegt vor

Mit Beschluss vom 22. November 2019 hat der G-BA einen Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Risankizumab bei erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Psoriasis, die auf eine systemische Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben, festgestellt. Damit liegt für Risankizumab Evidenz mit der höchsten Ergebnissicherheit vor.

Fazit

Da alle erforderlichen Voraussetzungen erfüllt sind, können die Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten der Erwachsenen – basierend auf den Phase-III-Studien UltIMMa-1 und UltIMMa-2 – auf das vorliegende Anwendungsgebiet der Kinder und Jugendlichen ab einem Alter von 6 Jahren übertragen werden.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen für Kinder und Jugendliche aus der Studie OptIMMize-1

Die Ergebnisse der Studie OptIMMize-1 demonstrieren einen umfassenden klinischen Nutzen von Risankizumab bei Kindern und Jugendlichen ab 6 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer Psoriasis. Risankizumab zeigte bereits nach kurzer Behandlungsdauer eine der Vergleichstherapie Ustekinumab überlegene Wirksamkeit bei der vollständigen Symptomfreiheit der Haut (Psoriasis Area and Severity Index [PASI] 100), die sich als nachhaltig über den gesamten Studienverlauf erwies. Auch für die Endpunkte PASI 90 und PASI 75 wurden anhaltend hohe Ansprechraten erreicht (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.2).

Hervorzuheben ist auch die deutliche Linderung des Juckreizes, einem der belastendsten Symptome der Psoriasis. Im Studienteil 2 erreichte unter Risankizumab ein höherer Anteil der Patienten eine klinisch relevante Verbesserung der Juckreiz-Numeric Rating Scale (NRS) im Vergleich zu Ustekinumab nach Woche 16. Dieser Effekt blieb über den gesamten Beobachtungszeitraum bis Woche 52 anhaltend hoch, was die nachhaltige Symptomlinderung unterstreicht.

Positive Effekte zeigten sich auch in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität: Unter Risankizumab kam es nach 16 Wochen zu einer relevanten Verbesserung des Children's Dermatology Life Quality Index (CDLQI) im Vergleich zu Ustekinumab. Auch nach 52 Wochen blieb die Verbesserung im Risankizumab-Arm erhalten, sowohl bei Patienten, die

zu Woche 16 auf die Behandlung angesprochen hatten, als auch bei Patienten ohne initiales Ansprechen.

Das Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil von Risankizumab war wie bekannt aus den Erwachsenen-Indikationen ebenfalls bei Kindern und Jugendlichen durchweg günstig (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.5).

Die Therapie mit Risankizumab eignet sich damit sowohl für die systemische Erstlinien- als auch Zweitlinientherapie und bietet durch ihre seltene Anwendungsfrequenz im Vergleich zu anderen Biologika einen Vorteil für die Therapieadhärenz, insbesondere bei jüngeren Patienten, bei denen die Behandlungsakzeptanz maßgeblich durch die Anwendungsfreundlichkeit beeinflusst wird.

Die nachfolgenden Tabellen zeigen die Wirksamkeitsergebnisse der pädiatrischen Populationen (OptIMMize-1). In Tabelle 4-4 und Tabelle 4-5 werden die Effekte von Risankizumab versus Ustekinumab bei Jugendlichen verglichen; in Tabelle 4-6 werden die Langzeitergebnisse zu Woche 52 im Risankizumab-Arm dargestellt. Die Therapie mit Risankizumab erwies sich als sicher und gut verträglich.

Tabelle 4-4: Ergebnisse zu Woche 16 aus dem Studienteil OptIMMize-1 Teil 2 (Periode A) bei Jugendlichen: Vergleich Risankizumab vs. Ustekinumab (ITT-Population)

Endpunkt	**Risankizumab**	**Ustekinumab**	**Risankizumab vs. Ustekinumab**
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	**Patienten mit Ereignis n/N (%)**	**RD[a] [95 %-KI][b]**
Anteil der Patienten mit PASI 75 in Woche 16	46/54 (85,2)	24/28 (85,7)	-0,5 [-15,6; 18,4]
Anteil der Patienten mit PASI 90 in Woche 16	35/54 (64,8)	17/28 (60,7)	4,1 [-17,0; 26,2]
Anteil der Patienten mit PASI 100 in Woche 16	22/54 (40,7)	5/28 (17,9)	22,9 [1,4; 40,5]
Anteil der Patienten mit Verbesserung in Juckreiz-NRS um ≥ 4 Punkte (bei Patienten mit Juckreiz-NRS von ≥ 4 zu Baseline) in Woche 16	24/37 (64,9)	8/14 (57,1)	7,7 [-20,1; 36,9]

a: Eine RD > 0 bedeutet einen Vorteil von Risankizumab ggü. Ustekinumab.

b: KI für die Differenz der Anteile (nach Miettinen-Nurminen)

ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NRS: Numeric Rating Scale; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; RD: Risikodifferenz

Tabelle 4-5: Ergebnisse für die mittlere Veränderung von Baseline bis Woche 16 im Studienteil OptIMMize-1 Teil 2 (Periode A) bei Jugendlichen: Vergleich Risankizumab vs. Ustekinumab (ITT-Population)

Endpunkt	Risankizumab				Ustekinumab				Risankizumab vs. Ustekinumab
	N	Baseline MW (SD)	Woche 16 MW (SD)	Δ LS MW (SE)[a]	N	Baseline MW (SD)	Woche 16 MW (SD)	Δ LS MW (SE)[a]	Differenz Δ [95 %-KI][a]
Mittlere Veränderung der Juckreiz-NRS von Baseline bis Woche 16 (LOCF)	45	5,9 (2,91)	1,8 (2,42)	-3,8 (0,38)	27	4,7 (3,06)	2,4 (2,87)	-2,9 (0,50)	-0,9 [-2,12; 0,40]
Mittlere Veränderung des CDLQI von Baseline bis Woche 16 (LOCF)	49	10,5 (6,55)	2,8 (3,89)	-7,4 (0,49)	27	9,6 (8,04)	3,2 (3,61)	-6,8 (0,66)	-0,6 [-2,24; 1,04]

a: Basierend auf einem ANCOVA-Modell mit Behandlung als fester Effekt ins Modell und dem Ausgangswert als Kovariablen. Eine Differenz Δ < 0 bedeutet einen Vorteil von Risankizumab ggü. Ustekinumab.

ANCOVA: Kovarianzanalyse; CDLQI: Children's Dermatology Life Quality Index; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last Observation Carried Forward; LS MW: Least-Squares-Mittelwert; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten mit Baseline und mindestens einem folgenden Wert, NRS: Numeric Rating Scale; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; Δ: Veränderung im Vergleich zu Baseline nach 16 Wochen

Für die Endpunkte PASI 100, PASI 90, Juckreiz und Lebensqualität zeigten sich beim Vergleich gegenüber Ustekinumab Vorteile von Risankizumab zu Woche 16. Insbesondere beim PASI 100 zeigten sich deutliche Vorteile von Risankizumab gegenüber Ustekinumab, wodurch die hohe Wirksamkeit von Risankizumab bestätigt wird.

Tabelle 4-6: Ergebnisse zu Woche 52 in der Studie OptIMMize-1 im Risankizumab-Arm bei Kindern und Jugendlichen (ITT-Population) (OptIMMize-1 Teil 2 und Teil 4)

Endpunkt	Risankizumab	
	Kinder (6 bis < 12 Jahre) OptIMMize-1 Teil 4	**Jugendliche (12 bis < 18 Jahre) OptIMMize-1 Teil 2**
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	**Patienten mit Ereignis n/N (%)**
PASI		
Anteil der Patienten mit PASI 75 in Woche 52	26/30 (86,7)	31/32 (96,9)
Anteil der Patienten mit PASI 90 in Woche 52	24/30 (80,0)	27/32 (84,4)
Anteil der Patienten mit PASI 100 in Woche 52	19/30 (63,3)	18/32 (56,3)
Juckreiz-NRS		
Anteil der Patienten mit Verbesserung in Juckreiz-NRS um ≥ 4 (bei Patienten mit Juckreiz-NRS von ≥ 4 zu Baseline) in Woche 52	-	20/23 (87,0)
ITT: Intention-to-Treat; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NRS: Numeric Rating Scale; PASI: Psoriasis Area and Severity Index		

Das zu Woche 52 erreichte Ansprechen beim PASI 100, PASI 90, PASI 75 und Juckreiz im Risankizumab-Arm ist sowohl bei Kindern als auch bei den Jugendlichen sehr hoch. Damit bestätigt sich die hohe Wirksamkeit von Risankizumab auch über einen längeren Zeitraum.

Sicherheit

In der Studie OptIMMize-1 trat im Studienteil 4 bei den Kindern kein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE) auf, bei den Jugendlichen (Studienteil 2) wurde ein SUE beobachtet. Darüber hinaus lieferten die unerwünschten Ereignisse (UE) nach Systemorganklasse (System Organ Class, SOC) und Preferred Term (PT) in keinem der Studienteile der Studie OptIMMize-1 weitere Sicherheitssignale.

Ableitung des Zusatznutzens anhand der Metaanalyse der Studien UltIMMa-1 und UltIMMa-2

Zur Ableitung des Zusatznutzens wird der für Erwachsene festgestellte Zusatznutzen von Risankizumab (basierend auf den Studien UltIMMa-1 und UltIMMa-2) auf Kinder und Jugendliche ab 6 Jahren übertragen, da die Voraussetzungen hierfür erfüllt sind. Für den Evidenztransfer werden nur Endpunktkategorien herangezogen, die auch in der Studie OptIMMize-1 erhoben wurden und vergleichbare Effekte zeigen. Die Ergebnisse sind in Tabelle 4-7 zusammengefasst.

Tabelle 4-7: Zusammenfassung der Ergebnisse[a] und Zusatznutzen für die Metaanalyse der Studien UltIMMa-1 und UltIMMa-2

Endpunkt	Risankizumab[b]	Ustekinumab[b]	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Mortalität				
Todesfälle	0/190 (0,0)	0/70 (0,0)	RR: NB	Kein Zusatznutzen belegt
Morbidität				
PASI				
Anteil der Patienten mit PASI 100 zu Woche 52	120/190 (63,2)	16/70 (22,9)	RR: 2,80 [1,80; 4,36] < 0,001	**Beleg** für einen **beträchtlichen** Zusatznutzen
Anteil der Patienten mit PASI 90 zu Woche 52	160/190 (84,2)	30/70 (42,9)	RR: 1,97 [1,49; 2,60] < 0,001	**Beleg** für einen **beträchtlichen** Zusatznutzen
Anteil der Patienten mit PASI 75 zu Woche 52	177/190 (93,2)	53/70 (75,7)	RR: 1,24 [1,08; 1,43] 0,002	**Beleg** für einen **erheblichen** Zusatznutzen
PSS (Juckreiz)				
Anteil der Patienten ohne Juckreiz (PSS Juckreiz von 0) zu Woche 52	136/190 (71,6)	27/70 (38,6)	RR: 1,85 [1,36; 2,51] < 0,001	**Beleg** für einen **beträchtlichen** Zusatznutzen
Gesundheitsbezogene Lebensqualität				
DLQI				
Anteil der Patienten mit einem DLQI von 0 oder 1 zu Woche 52	144/190 (75,8)	36/70 (51,4)	RR: 1,47 [1,16; 1,86] 0,001	**Beleg** für einen **beträchtlichen** Zusatznutzen
Verträglichkeit				
UE	134/190 (70,5)	56/70 (80,0)	RR: 0,88 [0,76; 1,02] 0,091	Kein Zusatznutzen belegt
SUE	14/190 (7,4)	6/70 (8,6)	RR: 0,85 [0,34; 2,14] 0,738	Kein Zusatznutzen belegt
UE, die zum Therapieabbruch führten	1/190 (0,5)	2/70 (2,9)	RR: 0,18 [0,02; 1,95] 0,159	Kein Zusatznutzen belegt

a: Es werden zusammenfassend alle Endpunkte zur Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Verträglichkeit dargestellt, bei denen ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied besteht und von denen ein Zusatznutzen abgeleitet wird.

b: Für dichotome Endpunkte: n/N (%); für Ereigniszeitanalysen: Median (in Monaten) [95 %-KI] berechnet über Log-Log-Transformation

DLQI: Dermatology Life Quality Index; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NB: Nicht berechenbar; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; PSS: Psoriasis Symptoms Scale; RR: Relatives Risiko; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis

Mortalität

Todesfälle

Es traten in der relevanten Teilpopulation in Teilanwendungsgebiet B weder in der Studie UltIMMa-1 noch in der Studie UltIMMa-2 Todesfälle auf.

Morbidität

PASI

Risankizumab war Ustekinumab zu Woche 52 bei allen PASI-Endpunkten statistisch signifikant überlegen.

Das häufigere Erreichen von PASI 100, PASI 90 und PASI 75 begründet einen beträchtlichen Zusatznutzen, da diese Ergebnisse eine bedeutsame und deutliche Verbesserung des Hautbildes widerspiegeln. Aufgrund der Metaanalyse zweier Studien mit hoher qualitativer Ergebnissicherheit liegt für alle drei Endpunkte jeweils ein **Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen** von Risankizumab gegenüber Ustekinumab vor.

Psoriasis Symptoms Scale (PSS) (Juckreiz)

Risankizumab war Ustekinumab bezüglich Juckreiz zu Woche 52 statistisch signifikant überlegen.

Die deutliche Verringerung des Symptoms Juckreiz durch Risankizumab begründet einen beträchtlichen Zusatznutzen. Aufgrund der Metaanalyse zweier Studien mit hoher qualitativer Ergebnissicherheit liegt für den Endpunkt PSS (Juckreiz) ein **Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen** von Risankizumab gegenüber Ustekinumab vor.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Dermatology Life Quality Index (DLQI)

Risankizumab war Ustekinumab bezüglich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zu Woche 52 statistisch signifikant überlegen.

Die bedeutsame und deutliche Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität begründet einen beträchtlichen Zusatznutzen. Aufgrund der Metaanalyse zweier Studien mit hoher qualitativer Ergebnissicherheit liegt für den Endpunkt DLQI ein **Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen** von Risankizumab gegenüber Ustekinumab vor.

Schlussfolgerung zum Zusatznutzen für Risankizumab

Die Psoriasis ist eine chronische, nicht heilbare Erkrankung, die häufig eine lebenslange Behandlung erfordert. Bei vielen pädiatrischen Patienten – insbesondere bei jenen mit mittelschwerer bis schwerer Erkrankung – besteht nach wie vor eine hohe Krankheitslast, sodass neue, wirksame und sichere Therapien dringend benötigt werden.

In der pivotalen Phase-III-Studie OptIMMize-1 führte Risankizumab zu einer deutlichen klinischen Verbesserung der Psoriasis, gemessen anhand des PASI, der Juckreiz-NRS sowie

des CDLQI. Im 16-wöchigen, direkten Vergleich mit Ustekinumab (Studienteil 2, Periode A) zeigte sich insbesondere ein deutlicher Vorteil hinsichtlich des Anteils der Patienten, die eine vollständige Symptomfreiheit der Haut (PASI 100) erreichten. Das hohe Ansprechen blieb bis Woche 52 bestehen, was die langfristige Wirksamkeit von Risankizumab unterstreicht. Die Therapie mit Risankizumab erwies sich dabei insgesamt als sicher und gut verträglich (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1). Im Vergleich zu vielen anderen Biologika muss Risankizumab zudem wesentlich seltener angewendet werden, was die Behandlung besonders patientenfreundlich macht und deren Akzeptanz erhöhen kann.

Die Studie OptIMMize-1 entspricht gemäß G-BA aufgrund der kurzen vergleichenden Studiendauer (16 Wochen) nicht den formalen Voraussetzungen, um einen Zusatznutzen im vorliegenden Anwendungsgebiet abzuleiten. Daher werden im vorliegenden Dossier die Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten von Risankizumab bei Erwachsenen auf die bewertungsrelevante Population der Kinder und Jugendlichen ab 6 Jahren übertragen und die Studie OptIMMize-1 wird ergänzend dargestellt.

In der frühen Nutzenbewertung von Risankizumab zur Behandlung der Psoriasis bei Erwachsenen wurde basierend auf der Metaanalyse der Studien UltIMMa-1 und UltIMMa-2 ein Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen festgestellt. Das Krankheitsbild und die Pathogenese der Psoriasis sowie der Wirkmechanismus von Risankizumab sind zwischen Erwachsenen und pädiatrischen Patienten vergleichbar (siehe auch Modul 3 A und Modul 2). Mit Ustekinumab liegt zudem eine identische ZVT-Option für beide Populationen vor. Die Studien UltIMMa-1 und UltIMMa-2 liefern direkte Vergleichsdaten gegenüber Ustekinumab und zeigen eine hohe sowie langfristige Wirksamkeit und Sicherheit von Risankizumab bei Erwachsenen, die mit den Ergebnissen der Studie OptIMMize-1 bei pädiatrischen Patienten hinreichend vergleichbar sind. Damit sind alle Voraussetzungen für die Übertragung des Zusatznutzens von Erwachsenen auf die hier relevante Population der Kinder und Jugendlichen ab einem Alter von 6 Jahren erfüllt.

Um die mit dem Evidenztransfer verbundenen Unsicherheiten angemessen zu berücksichtigen, werden sowohl die Aussagesicherheit als auch das Ausmaß des Zusatznutzens im vorliegenden Anwendungsgebiet angepasst.

In der Gesamtschau wird daher für Risankizumab bei Kindern und Jugendlichen ab einem Alter von 6 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie infrage kommen, ein **Anhaltspunkt** für einen **nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** 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.

Sofern Angaben zur Methodik im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist in dem jeweiligen Abschnitt des vorliegenden Dossiers darauf zu verweisen.

Sofern Angaben zur Methodik bisher teilweise oder vollständig nicht im EU-Dossier eingereicht wurden, so sind diese Angaben in den betroffenen Abschnitten des Moduls 4 jeweils zu ergänzen.

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 (das heißt nicht nur solche, die gegebenenfalls 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.

Im Falle einer vorangegangenen gemeinsamen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 formulieren Sie unabhängig von dem im Verfahren der gemeinsamen klinischen Bewertung definierten Bewertungsumfang die vollständige Fragestellung für die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V in Bezug auf den deutschen Versorgungskontext.

Ziel des vorliegenden Dossiers ist die Bewertung des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens von Risankizumab zur Behandlung von Kindern und

Jugendlichen ab einem Alter von 6 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie infrage kommen (1).

Die Bewertung erfolgt gegenüber der vom G-BA festgelegten ZVT anhand patientenrelevanter Endpunkte aus den Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Verträglichkeit.

Patientenpopulation

Risankizumab (Skyrizi®) ist indiziert zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen ab einem Alter von 6 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie infrage kommen (1).

Intervention

Die zu bewertende Intervention ist Risankizumab. Bei Risankizumab handelt es sich um einen humanisierten monoklonalen IgG1-Antikörper, der spezifisch mit hoher Affinität an die p19-Untereinheit des Zytokins IL-23 bindet. Die empfohlene Dosis beträgt 55 mg für Patienten < 40 kg und 150 mg für Patienten ≥ 40 kg Körpergewicht und wird als subkutane (s.c.) Injektion in Woche 0, 4 und anschließend alle zwölf Wochen verabreicht (1).

Vergleichstherapie

Im Beratungsgesprächs mit dem G-BA am 14. Februar 2024 (Beratungsanforderung: 2023-B-347) wurde die ZVT in der vorliegenden Indikation wie folgt festgelegt (2):

- Adalimumab oder Etanercept oder Ustekinumab oder Secukinumab.

Im Rahmen des Nutzenbewertungsverfahrens zu Guselkumab (Vorgangsnummer: 2026-01-01-D-1290) wurde die ZVT um Ixekizumab erweitert und umfasst nun (3, 4):

- Adalimumab oder Etanercept oder Ixekizumab oder Ustekinumab oder Secukinumab.

AbbVie folgt dem G-BA darin, dass Adalimumab, Ixekizumab, Ustekinumab und Secukinumab adäquate ZVT-Optionen für die vorliegende Nutzenbewertung darstellen. Etanercept wird hingegen – abweichend von der Festlegung des G-BA – nicht als geeigneter Komparator angesehen, da die Anwendungsdauer auf maximal 24 Wochen begrenzt ist (5), es in der Versorgungspraxis nur noch eine untergeordnete Rolle spielt und gemäß S2k-Leitlinie Ustekinumab aufgrund der höheren Wirksamkeit sowie des längeren Dosierungsintervalls von drei Monaten vorzuziehen ist (6). Nähere Erläuterungen sind Modul 3 A, Abschnitt 3.1.2 zu entnehmen.

Für das vorliegende Dossier ergibt sich somit für Risankizumab für die zu betrachtende Fragestellung bzw. Population folgende ZVT:

- Adalimumab oder Ixekizumab oder Ustekinumab oder Secukinumab.

Endpunkte

Die Bewertung des medizinischen Nutzens von Risankizumab erfolgt anhand der Nutzenkategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Verträglichkeit auf Grundlage patientenrelevanter Endpunkte.

Eine umfassende Auflistung der im Rahmen des Dossiers betrachteten patientenrelevanten Endpunkte findet sich in Abschnitt 4.2.5.2.

Studientyp

Zur Beantwortung der vorliegenden Fragestellung wird die bestverfügbare Evidenz herangezogen. Zunächst wird nach RCT gesucht, da diese die höchste Ergebnissicherheit aufweisen. Für den Fall, dass keine für die Nutzenbewertung relevante RCT identifiziert werden kann, wird auch nach Studien mit geringerem Evidenzgrad gesucht.

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 (zum Beispiel unterschiedliche Fragestellungen) jeweils eine separate Übersicht.

Sofern Informationen zu Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Zur Identifikation relevanter Studien für die Nutzenbewertung wird eine Suche für das zu bewertende Arzneimittel nach direkt mit der ZVT vergleichenden RCT durchgeführt. Für den Fall, dass keine für die Nutzenbewertung relevante RCT identifiziert werden kann, wird zudem eine Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel durchgeführt. Darüber hinaus wird nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis gesucht, die für einen Evidenztransfer geeignet sind.

Diejenigen Studien, die grundsätzlich für die Beantwortung der Fragestellung gemäß Abschnitt 4.2.1 geeignet sind, werden anhand von Ein- und Ausschlusskriterien identifiziert. Eine zusammenfassende Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien findet sich in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 4-8 bis Tabelle 4-10).

Randomisierte kontrollierte Studien (RCT)

Tabelle 4-8: Einschluss- und Ausschlusskriterien zur Selektion relevanter RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Kindern und Jugendlichen

Kriterium	Einschluss		Ausschluss		Begründung
Population	Kinder und Jugendliche von 6 bis unter 18 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie infrage kommen	E1	Andere, nicht dem zugelassenen Anwendungsgebiet entsprechende Patientenpopulation	A1	Population des zugelassenen Anwendungsgebiets
Intervention	Behandlung mit Risankizumab gemäß Fachinformation	E2	Andere Therapien	A2	Zu bewertendes Arzneimittel
Vergleichstherapie	Adalimumab oder Ixekizumab oder Secukinumab oder Ustekinumab gemäß Fachinformation	E3	Andere Therapien	A3	ZVT gemäß G-BA
Endpunkte	Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt, der zur Bewertung der Mortalität, Morbidität, Lebensqualität oder der Verträglichkeit verwendet werden kann	E4	Kein patientenrelevanter Endpunkt	A4	Nutzendimensionen nach § 5 Absatz 2 des 5. Kapitels der VerfO
Studientyp	RCT	E5	Keine RCT	A5	RCT bieten aufgrund ihres Designs die höchste Ergebnissicherheit
Studiendauer	Mindestens 24 Wochen	E6	Weniger als 24 Wochen	A6	Mindeststudiendauer gemäß G-BA-Beratung
Publikationstyp	Vollpublikation oder Studienbericht verfügbar, der den Kriterien des CONSORT-Statements, TREND- bzw. STROBE-Statements genügt[a]	E7	Kein Studienbericht oder keine Vollpublikation verfügbar sowie auch keine publizierten Ergebnisse auf der Website offizieller Studienregister[b]	A7	Ausreichende Datenverfügbarkeit ist zur Bewertung von Ergebnissen erforderlich

Kriterium	Einschluss		Ausschluss		Begründung
a: Studien, deren Ergebnisse auf der Website offizieller Studienregister publiziert wurden (z. B. clinicaltrials.gov) können ebenfalls berücksichtigt werden. b: Keine publizierten Ergebnisse auf der Website offizieller Studienregister, die den Kriterien des CONSORT-Statements, TREND- bzw. STROBE-Statements genügen, Mehrfachpublikation ohne relevante Zusatzinformationen. CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; STROBE: Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology; TREND: Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design; VerfO: Verfahrensordnung; ZVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie					

Randomisierte kontrollierte Studien (RCT) für einen Evidenztransfer

Tabelle 4-9: Einschluss- und Ausschlusskriterien zur Selektion relevanter RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Erwachsenen für einen Evidenztransfer

Kriterium	Einschluss		Ausschluss		Begründung
Population	Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie infrage kommen	E1	Andere, nicht dem zugelassenen Anwendungsgebiet entsprechende Patientenpopulation	A1	Population des zugelassenen Anwendungsgebiets (Erwachsene)
Intervention	Behandlung mit Risankizumab gemäß Fachinformation	E2	Andere Therapien	A2	Zu bewertendes Arzneimittel
Vergleichstherapie	Ustekinumab gemäß Fachinformation	E3	Andere Therapien	A3	Einzige Vergleichstherapie, zu der bei Kindern und Jugendlichen eine für die Nutzenbewertung relevante RCT vorliegt[a]
Endpunkte	Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt, der zur Bewertung der Mortalität, Morbidität, Lebensqualität oder der Verträglichkeit verwendet werden kann	E4	Kein patientenrelevanter Endpunkt	A4	Nutzendimensionen nach § 5 Absatz 2 des 5. Kapitels der VerfO
Studientyp	RCT	E5	Keine RCT	A5	RCT bieten aufgrund ihres Designs die höchste Ergebnissicherheit
Studiendauer	Mindestens 24 Wochen	E6	Weniger als 24 Wochen	A6	Mindeststudiendauer gemäß G-BA-Beratung

Kriterium	Einschluss		Ausschluss		Begründung
Publikationstyp	Vollpublikation oder Studienbericht verfügbar, der den Kriterien des CONSORT-Statements, TREND- bzw. STROBE-Statements genügt[b]	E7	Kein Studienbericht oder keine Vollpublikation verfügbar sowie auch keine publizierten Ergebnisse auf der Website offizieller Studienregister[c]	A7	Ausreichende Datenverfügbarkeit ist zur Bewertung von Ergebnissen erforderlich

a: Ein Evidenztransfer erfordert eine identische ZVT zwischen der pädiatrischen und der erwachsenen Population. Da für Kinder und Jugendliche im vorliegenden Anwendungsgebiet lediglich eine vergleichende Studie mit Ustekinumab als Komparator vorliegt, werden für den Evidenztransfer ausschließlich Studien bei Erwachsenen berücksichtigt, die Ustekinumab als Vergleichstherapie einsetzen.

b: Studien, deren Ergebnisse auf der Website offizieller Studienregister publiziert wurden (z. B. clinicaltrials.gov) können ebenfalls berücksichtigt werden.

c: Keine publizierten Ergebnisse auf der Website offizieller Studienregister, die den Kriterien des CONSORT-Statements, TREND- bzw. STROBE-Statements genügen, Mehrfachpublikation ohne relevante Zusatzinformationen.

CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; STROBE: Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology; TREND: Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design; VerfO: Verfahrensordnung; ZVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie

Weitere Untersuchungen

Tabelle 4-10: Einschluss- und Ausschlusskriterien zur Selektion relevanter weiterer Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Kindern und Jugendlichen

Kriterium	Einschluss		Ausschluss		Begründung
Population	Kinder und Jugendliche von 6 bis unter 18 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie infrage kommen	E1	Andere, nicht dem zugelassenen Anwendungsgebiet entsprechende Patientenpopulation	A1	Population des zugelassenen Anwendungsgebiets
Intervention	Behandlung mit Risankizumab gemäß Fachinformation	E2	Andere Therapien	A2	Zu bewertendes Arzneimittel
Vergleichstherapie	Keine Einschränkung				
Endpunkte	Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt, der zur Bewertung der Mortalität, Morbidität, Lebensqualität oder der Verträglichkeit verwendet werden kann	E4	Kein patientenrelevanter Endpunkt	A4	Nutzendimensionen nach § 5 Absatz 2 des 5. Kapitels der VerfO

Kriterium	Einschluss		Ausschluss		Begründung
Studientyp	Andere (interventionelle) Studientypen	E5	• Beobachtungs-studien • Retrospektive Studien • Nicht interventionelle Studien • Case Reports	A5	Studien, die nach RCT die beste verfügbare Evidenz bieten
Studiendauer	Mindestens 24 Wochen	E6	Weniger als 24 Wochen	A6	Mindeststudiendauer gemäß G-BA-Beratung
Publikationstyp	Vollpublikation oder Studienbericht verfügbar, der den Kriterien des CONSORT-Statements, TREND- bzw. STROBE-Statements genügt[a]	E7	Kein Studienbericht oder keine Vollpublikation verfügbar sowie auch keine publizierten Ergebnisse auf der Website offizieller Studienregister[b]	A7	Ausreichende Datenverfügbarkeit ist zur Bewertung von Ergebnissen erforderlich

a: Studien, deren Ergebnisse auf der Website offizieller Studienregister publiziert wurden (z. B. clinicaltrials.gov) können ebenfalls berücksichtigt werden.

b: Keine publizierten Ergebnisse auf der Website offizieller Studienregister, die den Kriterien des CONSORT-Statements, TREND- bzw. STROBE-Statements genügen, Mehrfachpublikation ohne relevante Zusatzinformationen.

CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; STROBE: Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology; TREND: Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design; VerfO: Verfahrensordnung

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).

Sofern Angaben zur Methodik der Informationsbeschaffung im EU-Dossier enthalten sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen. Liegt die Recherche im EU-Dossier mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt, ist die Recherche zu aktualisieren. Die aktualisierte Recherche ist im Dossier darzustellen.

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 Recherche

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

Eine bibliografische Recherche 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 Recherche immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

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

Die bibliografische Recherche soll mindestens in den Datenbanken MEDLINE (inklusive „in-process & other non-indexed citations) sowie in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)“ durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren Datenbanken (zum Beispiel EMBASE, PsycINFO et cetera) 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 gegebenenfalls Studientypen, aufgebaut werden. Wird eine Einschränkung der Strategien auf bestimmte Studientypen vorgenommen (zum Beispiel randomisierte kontrollierte Studien), sollen aktuelle validierte Filter hierfür verwendet werden. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4A zu dokumentieren.

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

Sofern Angaben zu diesem Abschnitt im EU-Dossier enthalten sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Die bibliografische Literaturrecherche wurde in den Datenbanken MEDLINE und Cochrane (Cochrane Central Register of Controlled Trials, Cochrane Database of Systematic Reviews, Database of Abstracts of Reviews of Effects, Health Technology Assessment und Economic Evaluation Database) durchgeführt, wobei für jede einzelne Datenbank eine sequenzielle, individuell adaptierte Suchstrategie entwickelt und separat angewandt wurde. Für die Suche wurde die Plattform OVID verwendet.

Die Suche nach RCT und weiteren Untersuchungen erfolgte über eine gemeinsame Suchstrategie. Die identifizierten Treffer wurden anschließend anhand der jeweils spezifischen Selektionskriterien für RCT bzw. weitere Untersuchungen selektiert (siehe Abschnitt 4.2.2).

Die Ergebnisse der systematischen bibliografischen Literaturrecherche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, die einen direkten Vergleich mit der ZVT erlauben, sind in Abschnitt 4.3.1.1.2 dargestellt. Die Ergebnisse der systematischen Literaturrecherche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel sind in Abschnitt 4.3.2.3.1.2 aufgeführt.

Die verwendeten Suchstrategien und das Datum der Suche sind in Anhang 4A beschrieben. Die im Volltext ausgeschlossenen Publikationen sind in Anhang 4C aufgeführt.

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 drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken National Library of Medicine (US) Clinicaltrials.gov (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu), Clinical Trials Information System (CTIS)

(https://euclinicaltrials.eu/), Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency (https://clinicaldata.ema.europa.eu) durchgeführt werden.

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 4B zu dokumentieren.

Für Clinical Data (Suchportal der European Medicines Agency) genügt hingegen die Suche nach Einträgen mit Ergebnisberichten zu Studien, die bereits anderweitig (zum Beispiel über die bibliografische Recherche 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 (zum Beispiel Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Sofern Angaben zu diesem Abschnitt im EU-Dossier enthalten sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Die Studienregistersuche wurde in den Portalen clinicaltrials.gov (https://www.clinicaltrials.gov), CTIS (https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials) und EU-CTR (https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search) durchgeführt. Es wurde nach abgeschlossenen, laufenden und abgebrochenen Studien gesucht.

Zudem wurde im Clinical Data Suchportal der EMA (https://clinicaldata.ema.europa.eu) nach Ergebnisberichten zu denjenigen Studien gesucht, die zuvor schon als relevante Studien identifiziert wurden.

Die Ergebnisse der Studienregistersuche nach RCT, die einen direkten Vergleich des zu bewertenden Arzneimittels mit der ZVT erlauben, werden in Abschnitt 4.3.1.1.3 dargestellt. Die Ergebnisse der Studienregistersuche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel sind in Abschnitt 4.3.2.3.1.3 aufgeführt.

Die verwendeten Suchstrategien und das Datum der Suche sind in Anhang 4B beschrieben.

4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschuss

Die Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses 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 Gemeinsamen Bundesausschusses werden Dokumente zur frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V veröffentlicht. Diese enthalten teilweise anderweitig nicht veröffentlichte Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen[1]. Solche Daten sind dabei insbesondere in den Modulen 4 der Dossiers pharmazeutischer Unternehmer, in IQWiG-Nutzenbewertungen sowie dem Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses einschließlich der Tragenden Gründe und der Zusammenfassenden Dokumentation zu erwarten.

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

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als drei 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 Gemeinsamen Bundesausschusses *genannten zugehörigen Vorgangsnummern, zu denen Sie eine Suche durchgeführt haben.*

Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Sofern Angaben zu diesem Abschnitt im EU-Dossier enthalten sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Auf der Internetseite des G-BA wurde eine Suche nach Einträgen zu Studien durchgeführt, die bereits anderweitig identifiziert wurden.

Die Ergebnisse der Suche auf der Internetseite des G-BA sind in Abschnitt 4.3.1.1.4 (RCT) sowie in Abschnitt 4.3.2.3.1.4 (weitere Untersuchungen) dargestellt.

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

4.2.3.5 Selektion relevanter Studien

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

Sofern Angaben zu diesem Abschnitt im EU-Dossier enthalten sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Die Selektion der Treffer aus der Literaturrecherche und der Studienregistersuche wurde von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt. Die Studien wurden anhand der in Abschnitt 4.2.2 definierten Ein- und Ausschlusskriterien auf ihre Relevanz geprüft. Diskrepanzen hinsichtlich der Bewertung wurden durch Diskussion 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 4F):

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 beziehungsweise 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.

Sofern im EU-Dossier die Methodik zur Bewertung der Verzerrungsaspekte hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Die für die Fragestellung relevanten Studien werden hinsichtlich ihrer Aussagekraft bewertet. Dafür erfolgt eine Einschätzung des Verzerrungspotenzials entsprechend den Vorgaben der Dossiervorlage. Die Basis hierfür bilden die relevanten Informationen aus klinischen Studienberichten, Studienprotokollen und statistischen Analyseplänen (falls vorhanden) oder aus Volltextpublikationen der jeweiligen Studien.

Bewertung des Verzerrungspotenzials

Die Bewertung des Verzerrungspotenzials erfolgt gemäß Vorgabe zunächst auf Studienebene (also endpunktübergreifend) und anschließend getrennt für jeden Endpunkt, gegebenenfalls für jede Operationalisierung.

Gemäß Dossiervorlage werden für die Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene folgende Aspekte untersucht:

- Erzeugung der Randomisierungssequenz (bei randomisierten Studien),
- Verdeckung der Gruppenzuteilung (bei randomisierten Studien),
- Verblindung des Patienten sowie der behandelnden Personen,

- ergebnisgesteuerte Berichterstattung,
- sonstige Aspekte.

Unter Berücksichtigung der einzelnen verzerrenden Aspekte auf Studienebene wird zusätzlich für alle randomisierten Studien das Verzerrungspotenzial als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft. Von einem „niedrigen“ Verzerrungspotenzial wird ausgegangen, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

Zur Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene werden – im Einklang mit der Dossiervorlage – folgende Aspekte verwendet:

- Verblindung der Endpunkterheber,
- Umsetzung des Intention-to-Treat (ITT)-Prinzips,
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung,
- sonstige Aspekte.

Unter Berücksichtigung der einzelnen verzerrenden Aspekte auf Endpunktebene, wird zusätzlich für alle Endpunkte das Verzerrungspotenzial als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft, wobei ein „hohes“ Verzerrungspotenzial auf Studienebene grundsätzlich für alle Endpunkte der betreffenden Studie ebenfalls zu einer Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene als „hoch“ führt. Einzelne Abweichungen von diesem Vorgehen werden entsprechend begründet.

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

Die Ergebnisse für relevante Studien oder Endpunkte mit „hohem“ Verzerrungspotenzial werden gleichwohl im Dossier dargestellt. Die Klassifizierung des Verzerrungspotenzials dient als Hilfe zur Beurteilung der Aussagekraft und Ergebnissicherheit der Studien.

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] beziehungsweise STROBE-Statements[4] 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.

Sofern im EU-Dossier eine Beschreibung hinterlegt ist, nach welchen Standards und mit welchen Informationen (Items) das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien dargestellt sind, und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Die Beschreibung von Design und Methodik der eingeschlossenen Studien erfolgt unter Berücksichtigung des Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT)-Statements (Items 2b bis 14) in Anhang 4E.

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 (zum Beispiel 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)

[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.

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 gegebenenfalls verwendete Software explizit abzubilden. Insbesondere der Programmcode ist in lesbarer Form anzugeben.

Sofern Informationen zu Patientencharakteristika, zu in den relevanten Studien erhobenen patientenrelevanten Endpunkten und/oder zu Angaben zu Berechnungsschritten und zur verwendeten Software (insbesondere zum Programmcode) im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Zur Charakterisierung der in den Studien UltIMMa-1 und UltIMMa-2 (Erwachsene) eingeschlossenen Patientenpopulationen werden folgende demografische Merkmale dargestellt:

- Alter (Mittelwert [MW] mit Standardabweichung [SD]; < 40 Jahre, ≥ 40 bis < 65 Jahren, ≥ 65 Jahre),
- Geschlecht (weiblich, männlich),
- Gewicht (MW mit SD; ≤ 100 kg, > 100 kg),
- Body Mass Index (BMI) (MW mit SD; normal: < 25 kg/m², übergewichtig: ≥ 25 bis < 30 kg/m², adipös: ≥ 30 kg/m²),
- Ethnie (weiß, nicht weiß),
- geografische Region (USA, Asien, andere),
- Raucherstatus (Raucher, Ex-Raucher oder Nichtraucher).

Als krankheitsbeschreibende Faktoren werden folgende Charakteristika dargestellt:

- Dauer der Plaque-Psoriasis (in Jahren) (MW mit SD),
- Baseline-PASI (MW mit SD; < Median, ≥ Median),
- Baseline-Static Physician's Global Assessment (sPGA) (moderat: 3, schwer: 4),
- Baseline-Körperoberfläche (Body Surface Area, BSA) (MW mit SD),
- Baseline-DLQI (MW mit SD; > 10, ≤ 10),
- bekannte PsA (ja [diagnostiziert oder im Verdacht], nein),
- Nagelpsoriasis zu Baseline (ja, nein),
- palmoplantare Psoriasis zu Baseline (ja, nein),

- Kopfhautpsoriasis zu Baseline (ja, nein),
- Vorbehandlung:
  - topische Therapie (ja, nein),
  - Phototherapie/Photochemotherapie (ja, nein),
  - nicht biologische systemische Therapie (ja, nein),
  - Biologikatherapie (ja, nein),
  - Tumornekrosefaktor (TNF)-Antagonist (ja, nein),
- Therapienaiv:
  - systemtherapienaiv (ja, nein),
  - zu allen Therapien (außer topischen Therapien) (ja, nein),
- Anzahl bisherige Plaque-Psoriasis-Therapien (1, 2, ≥ 3).

Zur Charakterisierung der in der Studie OptIMMize-1 eingeschlossenen Patientenpopulation werden folgende demografische Merkmale dargestellt:

- Alter (MW mit SD; 6 bis < 9 Jahre, 9 bis < 12 Jahre, 12 bis < 15 Jahre, 15 bis < 18 Jahre),
- Geschlecht (weiblich, männlich),
- Gewicht (MW mit SD; < 40 kg, ≥ 40 kg),
- BMI (MW mit SD; < 25 kg/m², ≥ 30 kg/m²),
- Ethnie (hispanisch oder latino, nicht hispanisch oder latino),
- Abstammung (weiß, schwarz oder afroamerikanisch, asiatisch, amerikanischer oder alaskischer Ureinwohner, hawaiianischer Ureinwohner oder pazifischer Insulaner),
- geografische Region (Europa, Nordamerika, andere).

Als krankheitsbeschreibende Faktoren werden folgende Charakteristika dargestellt:

- Dauer der Plaque-Psoriasis (in Jahren) (MW mit SD),
- Baseline-PASI (MW mit SD; < Median, ≥ Median),
- Baseline-sPGA (mild: 2, moderat: 3, schwer: 4),
- Baseline-BSA (MW mit SD),
- Baseline-CDLQI (MW mit SD),
- Baseline-Juckreiz-NRS (MW mit SD < 4, ≥ 4),

- bekannte PsA (ja [diagnostiziert oder im Verdacht], nein),
- Biologikatherapie (ja, nein),
- systemtherapienaiv (ja, nein).

Patientenrelevante Endpunkte

Zur Bewertung des Ausmaßes des medizinischen Nutzens von Risankizumab wurden gemäß § 3 Absatz 1 und 2, 5. Kapitel der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA Ergebnisse bezüglich der patientenrelevanten Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Verträglichkeit herangezogen. Die dazu operationalisierten patientenrelevanten Endpunkte sind im Folgenden dargestellt (Tabelle 4-11) und auf diejenigen begrenzt, die für eine Übertragbarkeit der Ergebnisse herangezogen werden können. Für den Vergleich der Ergebnisse werden beide primären Erhebungszeitpunkte (Woche 16 und Woche 52) der beiden Populationen herangezogen.

Tabelle 4-11: Nutzendimensionen und patientenrelevante Endpunkte zur Bewertung des Ausmaßes des medizinischen Nutzens von Risankizumab

Nutzendimension *Endpunkt*	**Patientenrelevante Endpunkte: Operationalisierung**
Mortalität	
Todesfälle	• Anzahl der Todesfälle
Morbidität	
PASI	• Anteil der Patienten mit PASI 75, PASI 90 und PASI 100 in Woche 16/ Woche 52
Juckreiz	• Mittlere Veränderung der Juckreiz-NRS von Baseline bis Woche 16/Woche 52[a] • Anteil der Patienten mit Verbesserung der Juckreiz-NRS um ≥ 4 Punkte in Woche 16/Woche 52[a] • Mittlere Veränderung der PSS (Juckreiz) von Baseline bis Woche 52 • Anteil der Patienten ohne Juckreiz (PSS Juckreiz von 0) in Woche 52
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	
(C)DLQI	• Krankheitsspezifische gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels (C)DLQI o Mittlere Veränderung von Baseline bis Woche 16/Woche 52 o Anteil der Patienten mit einem DLQI von 0 oder 1 in Woche 52
Verträglichkeit	
Verträglichkeit	• Anzahl der Patienten mit mindestens einem UE • Anzahl der Patienten mit mindestens einem schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3)[a] • Anzahl der Patienten mit mindestens einem SUE • UE, die zum Therapieabbruch führten Zusätzlich werden UE, schwere UE, SUE, und UE, die zu einem Therapieabbruch führten nach Organsystemen und Einzelereignissen (als SOC und PT nach MedDRA [Version 20.0]) dargestellt.

Nutzendimension *Endpunkt*	**Patientenrelevante Endpunkte: Operationalisierung**
a: Der Endpunkt wird nur ergänzend dargestellt, um die Übertragbarkeit der Wirksamkeit und Sicherheit zwischen Kindern und Jugendlichen und Erwachsenen zu bewerten. CDLQI: Children's Dermatology Life Quality Index; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; DLQI: Dermatology Life Quality Index; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; NRS: Numeric Rating Scale; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; PSS: Psoriasis Symptoms Scale; PT: Preferred Term nach MedDRA; SOC: Systemorganklasse nach MedDRA; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis	

Mortalität

Todesfälle

Bei der Psoriasis handelt es sich um eine chronische oder chronisch-rezidivierende entzündliche Hauterkrankung, die in der Regel nicht lebensbedrohlich ist (7). Daher ist die Betrachtung der Mortalität als prädefinierter Studienendpunkt in dieser Indikation nicht üblich. Die Ergebnisse zur Mortalität werden somit im Rahmen der Darstellung der UE berichtet.

Operationalisierung

Die im vorliegenden Dossier präsentierten Ergebnisse zur Mortalität beruhen auf allen Todesfällen, die im Zusammenhang mit oder auch unabhängig von UE aufgetreten sind.

Morbidität

Psoriasis Area and Severity Index (PASI)

Der PASI dient der Beurteilung des Schweregrads der Psoriasis-Erkrankung. In seine Berechnung fließen sowohl das Ausmaß der betroffenen Hautfläche als auch die Schwere der Hautveränderungen ein.

Operationalisierung

Zur Bestimmung des PASI wird der Körper in vier Regionen (Kopf, Arme, Rumpf und Beine) eingeteilt. Für jede der vier Regionen wird der Prozentsatz der befallenen BSA ermittelt und auf eine Skala von 0 – 6 übertragen (0 entspricht 0 %; 1 entspricht 1 % – 9 %; 2 entspricht 10 % – 29 %; 3 entspricht 30 % – 49 %; 4 entspricht 50 % – 69 %; 5 entspricht 70 %– 89 %; 6 entspricht 90 % – 100 %). Anschließend werden die Symptome Rötung, Induration und Schuppung – wieder einzeln für die vier Regionen – hinsichtlich der Intensität ihrer Ausprägung auf einer Skala von 0 – 4 (0 = keine, 1 = leicht, 2 = mittel, 3 = schwer und 4 = sehr schwer) bewertet. Der prozentuale Anteil der jeweiligen Körperregion an der gesamten BSA wird durch einen Gewichtungsfaktor berücksichtigt (Kopf: 0,1; Arme: 0,2; Rumpf: 0,3; Beine: 0,4).

Letztendlich wird der PASI anhand folgender Rechenformel ermittelt:

$$PASI = 0{,}1 \times (E_h + I_h + D_h) \times A_h + 0{,}2 \times (E_u + I_u + D_u) \times A_u + 0{,}3 \times (E_t + I_t + D_t) \times A_t + 0{,}4 \times (E_l + I_l + D_l) \times A_l$$

E: Rötung, I: Induration, D: Schuppung, A: Ausmaß der betroffenen BSA, h: Kopf, u: Arme, t: Rumpf, l: Beine

Der PASI hat einen Wertebereich von 0 – 72, wobei ein höherer Wert ein schwereres Krankheitsbild anzeigt (8).

Um Behandlungserfolge feststellen zu können, wird die Verbesserung des PASI über einen bestimmten Zeitraum in Prozent ermittelt. Eine mindestens 75 %ige bzw. 90 %ige Reduktion des PASI im Vergleich zum Ausgangswert wird als PASI 75 bzw. PASI 90 bezeichnet. Ein PASI 100 entspricht einer vollkommen erscheinungsfreien Haut.

Im vorliegenden Dossier wird für die gepoolte Analyse der Studien UltIMMa-1 und UltIMMa-2 die mittlere Veränderung des PASI von Baseline bis Woche 52 sowie der Anteil der Patienten mit einer PASI-Reduktion in Woche 52 getrennt nach PASI 75, PASI 90 und PASI 100 präsentiert.

Für den Studienteil OptIMMize-1 Teil 2 wird der Anteil der Patienten mit einer PASI-Reduktion in Woche 16 getrennt nach PASI 75, PASI 90 und PASI 100 aufgeführt.

Zusätzlich werden für die Risankizumab-Arme der Studienteile OptIMMize-1 Teil 2 und Teil 4 der Anteil der Patienten mit einer PASI-Reduktion in Woche 52 getrennt nach PASI 75, PASI 90 und PASI 100 präsentiert. Ergänzend dazu wird in Anhang 4G weitere einarmige Evidenz der Studienteile OptIMMize-1 Teil 1 und OptIMMize-1 Teil 3 dargestellt.

Patientenrelevanz

Das Erreichen einer vollständigen Erscheinungsfreiheit, entsprechend einem PASI 100, ist das grundsätzliche Ziel jeder Psoriasis-Behandlung (6, 9). Der prozentuale Anteil an Patienten, die einen PASI 90 erreichen, gilt laut EMA als bester Nachweis für die Wirksamkeit einer Behandlung (10). Gemäß den Empfehlungen deutscher Leitlinien zur Therapie der Psoriasis bei Erwachsenen sowie bei Kindern und Jugendlichen wird eine mindestens 75 %ige Reduktion des PASI (PASI 75) als Mindestziel, das am Ende der Induktionstherapie erreicht werden sollte, angesehen (6, 9).

Die Patientenrelevanz der Endpunkte PASI 100, PASI 90 und PASI 75 wurde im Rahmen von frühen Nutzenbewertungen, darunter auch im Anwendungsgebiet der Kinder und Jugendlichen, vom G-BA bereits anerkannt (11-15). Aus Sicht des G-BA stellt der PASI im deutschen Versorgungskontext ein Standardinstrument zur Einstufung des Schweregrads dar und ist für die Diagnosestellung bzw. Verlaufskontrolle der Krankheitsschwere in der Versorgung von großer Relevanz (15).

Auch hat eine Reihe von Untersuchungen gezeigt, dass das Erreichen eines PASI 75 oder PASI 90 mit einer relevanten Verbesserung der mittels DLQI erhobenen Lebensqualität von erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Psoriasis einhergeht (16-20). Eine gepoolte Analyse der Ergebnisse dreier Phase-III-Studien mit Risankizumab zeigte darüber hinaus, dass insbesondere Patienten, die einen PASI 90 oder PASI 100 erreichen, eine signifikant verbesserte gesundheitsbezogene Lebensqualität aufweisen, als Patienten mit einem

PASI 75 – 89 (21). Auch bei Kindern und Jugendlichen zeigt sich eine Korrelation zwischen dem PASI und der Lebensqualität, gemessen anhand des CDLQI, wenn auch in geringerem Ausmaß. Daher sollten in der klinischen Beurteilung stets sowohl objektive klinische Parameter als auch patientenberichtete Lebensqualitätsmaße berücksichtigt werden (6, 22).

Zusammenfassend stellt der PASI einen patientenrelevanten Endpunkt dar, da eine Verbesserung des PASI für den Patienten als Verbesserung des Schweregrads der Erkrankung spürbar wird.

Validität

Der PASI ist neben der Bestimmung des Anteils der BSA der am häufigsten eingesetzte Parameter zur Bestimmung des klinischen Schweregrads der Psoriasis (10) und wurde zudem umfassend validiert (23). Zwar stehen bislang keine spezifisch für Kinder und Jugendliche validierten und etablierten klinischen Instrumente zur Verfügung, und die bestehenden Skalen weisen aufgrund unterschiedlicher Körperproportionen insbesondere bei jüngeren Kindern Einschränkungen auf. Dennoch wird der PASI in klinischen Studien bei pädiatrischen Patienten regelmäßig eingesetzt, ist weitläufig akzeptiert und wird auch in deutschen Leitlinien zur Beurteilung der Krankheitsaktivität im Kindes- und Jugendalter empfohlen (6).

Der Endpunkt PASI ist folglich ein etabliertes Instrument zur Messung der Krankheitsschwere der Psoriasis und als valide einzustufen.

Juckreiz Numeric Rating Scale (NRS), erhoben bei Jugendlichen

Die Juckreiz-NRS ist ein patientenberichteter Fragebogen zur Beurteilung der Intensität von Juckreiz bei Psoriasis (24).

Operationalisierung

Anhand der Juckreiz-NRS bewerten Patienten die Intensität des schlimmsten Juckreizes in den vergangenen 24 Stunden auf einer Skala von 0 („kein Juckreiz“) – 10 („schlimmster vorstellbarer Juckreiz“).

Im vorliegenden Dossier werden für den Studienteil OptIMMize-1 Teil 2 die mittlere Veränderung der Juckreiz-NRS von Baseline bis Woche 16, sowie der Anteil der Patienten mit einer Verbesserung um mindestens vier Punkte in Woche 16 gegenüber Baseline präsentiert. Für letztere Analyse werden nur Patienten betrachtet, die bereits zu Baseline eine Juckreiz-NRS von mindestens vier aufwiesen.

Zusätzlich werden für den Risankizumab-Arm (aufgeteilt in Patienten, die zu Woche 16 auf die Behandlung mit Risankizumab ansprachen [sPGA 0 oder 1] und Patienten, die zu Woche 16 auf die Behandlung mit Risankizumab nicht ansprachen [sPGA ≥ 2]) des Studienteils OptIMMize-1 Teil 2 die mittlere Veränderung der Juckreiz-NRS von Baseline bis Woche 52, sowie der Anteil der Patienten mit einer Verbesserung um mindestens vier Punkte in Woche 52 gegenüber Baseline präsentiert.

Patientenrelevanz

Juckreiz zählt nicht nur zu den am häufigsten genannten Symptomen der Psoriasis (25), sondern wird von vielen Patienten auch als das belastendste Symptom der Erkrankung empfunden (26). Bis zu 96 % der Kinder und Jugendlichen mit Psoriasis sind von Juckreiz betroffen (25) und Studien zeigen, dass der Juckreiz einen der wichtigsten Einflussfaktoren auf die Lebensqualität pädiatrischer Patienten darstellt (27-29). Folglich ist die Reduktion von Juckreiz aus Sicht der Betroffenen eines der wichtigsten Ziele der Psoriasis-Therapie (30).

Gemäß den Empfehlungen der S3-Leitlinie zur Therapie der Psoriasis bei Erwachsenen stellt Juckreiz und damit einhergehendes Kratzen zudem ein sogenanntes „Upgrade-Kriterium“ dar, das eine Einstufung als mittelschwere bis schwere Psoriasis unabhängig von der Schweregraddefinition anhand von BSA, PASI und DLQI rechtfertigt (9).

Anhand der Juckreiz-NRS wird die Intensität des Juckreizes durch den Patienten selbst bewertet (24). Eine Reduktion auf der Juckreiz-NRS ist daher für Betroffene unmittelbar spürbar und somit patientenrelevant. Die Patientenrelevanz der Juckreiz-NRS wurde auch vom G-BA im Rahmen eines früheren Nutzenbewertungsverfahrens im Anwendungsgebiet Psoriasis bestätigt (11).

Validität

Die psychometrischen Eigenschaften der Juckreiz-NRS wurden im Anwendungsgebiet der mittelschweren bis schweren Psoriasis validiert. Dabei erwies sich eine Reduktion um mindestens vier Punkte als minimale klinisch relevante Verbesserung (Minimal Important Difference, MID) (24). Die Inhaltsvalidität der Juckreiz-NRS wurde zudem bei Kindern und Jugendlichen mit Psoriasis im Alter von 8 – 17 Jahren anhand von semi-strukturierten Patienteninterviews nachgewiesen (31).

Psoriasis Symptoms Scale (PSS) (Juckreiz), erhoben bei Erwachsenen

Die PSS ist ein Fragebogen zur Erfassung des Schweregrads der Psoriasis-Symptomatik und umfasst vier Symptome: Juckreiz, Schmerz, Rötung und Brennen. Im vorliegenden Dossier wird ausschließlich die PSS für Juckreiz betrachtet, da in der pädiatrischen Studie OptIMMize-1 nur für dieses Symptom ein vergleichbares Instrument (Juckreiz-NRS) eingesetzt wurde. Somit kann die Vergleichbarkeit der Effekte zwischen erwachsenen und pädiatrischen Patienten für das Symptom Juckreiz im Rahmen eines Evidenztransfers beurteilt werden.

Operationalisierung

Bei der PSS (Juckreiz) schätzen die Patienten den Schweregrad des Symptoms Juckreiz in den letzten 24 Stunden auf einer Skala von 0 (keine Symptome) – 4 (sehr schwere Symptome) ein. Niedrigere Werte stehen für eine geringere Symptomatik. Es wird für die gepoolte Analyse der Studien UltIMMa-1 und UltIMMa-2 die mittlere Veränderung der PSS (Juckreiz) jeweils von Baseline bis Woche 52 sowie der Anteil der Patienten mit einer PSS (Juckreiz) von 0 (keine Symptome mehr vorhanden) in Woche 52 präsentiert.

Patientenrelevanz

Die Reduktion von Juckreiz ist für Patienten in hohem Maße relevant. So bewertet ein Großteil der befragten Teilnehmer (83,9 %) des deutschen Psoriasis-Registers PsoBest eine Reduktion des Juckreizes als wichtiges Therapieziel (32). Entsprechend ist Juckreiz mit einer deutlich beeinträchtigten Lebensqualität verbunden (26, 33-35), wobei eine höhere Intensität des Juckreizes mit einer Verschlechterung der Lebensqualität korreliert (26, 35). Wie bereits für den Endpunkt Juckreiz-NRS erläutert, sind auch Kinder und Jugendliche in vergleichbarem Ausmaß von Juckreiz und den damit verbundenen Auswirkungen auf die Lebensqualität betroffen.

Zudem stellt Juckreiz und damit einhergehendes Kratzen gemäß den Empfehlungen der S3-Leitlinie zur Therapie der Psoriasis bei Erwachsenen ein sogenanntes „Upgrade-Kriterium" dar, das eine Einstufung als mittelschwere bis schwere Psoriasis unabhängig von der Schweregraddefinition anhand von BSA, PASI und DLQI rechtfertigt (9).

Die PSS (Juckreiz) bildet die Wahrnehmung des Patienten hinsichtlich der Schwere des Symptoms Juckreiz direkt ab und ist daher als patientenrelevanter Endpunkt anzusehen. Entsprechend hat der G-BA den Endpunkt PSS (Juckreiz) im Verfahren zur Nutzenbewertung von Risankizumab bei Erwachsenen mit mittelschwerer bis schwerer Psoriasis als patientenrelevant anerkannt (36).

Validität

Die Inhaltsvalidität der PSS für die Indikation Psoriasis wurde anhand von strukturierten Patienteninterviews nachgewiesen (37).

Lebensqualität

Children's Dermatology Life Quality Index (CDLQI), erhoben bei Jugendlichen

Der CDLQI ist ein Fragebogen zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Kindern und Jugendlichen mit Hauterkrankungen. Er beinhaltet zehn Fragen, die den Einfluss der Hauterkrankung auf verschiedene Aspekte der Lebensqualität des Patienten in der jeweils vergangenen Woche beurteilen (38).

Operationalisierung

Der CDLQI umfasst zehn Fragen zu verschiedenen Lebensbereichen, die durch die Hauterkrankung beeinträchtigt werden können, darunter Symptome (Jucken, Schmerzen), Freizeit, Schule, Beziehungen, Schlaf und therapiebezogene Probleme (38). Jede Frage wird auf einer 4-Punkte-Skala bewertet (0 = überhaupt nicht; 1 = ein wenig; 2 = ziemlich stark; 3 = sehr stark). Der Gesamtscore, der sich aus der Summe der Punkte aller Fragen zusammensetzt, kann folglich Werte zwischen 0 und 30 annehmen, wobei ein höherer Wert eine stärkere Beeinträchtigung der Lebensqualität durch die Psoriasis anzeigt (38).

Im vorliegenden Dossier wird für den Studienteil OptIMMize-1 Teil 2 die mittlere Veränderung des CDLQI von Baseline bis Woche 16 dargestellt. Zusätzlich wird für den Risankizumab-Arm (aufgeteilt in Patienten, die zu Woche 16 auf die Behandlung mit Risankizumab ansprachen

[sPGA 0 oder 1] und Patienten, die zu Woche 16 auf die Behandlung mit Risankizumab nicht ansprachen [sPGA ≥ 2]) des Studienteils OptIMMize-1 Teil 2 die mittlere Veränderung des CDLQI von Baseline bis Woche 52 präsentiert.

Patientenrelevanz

Kinder und Jugendliche mit Psoriasis sind im Vergleich zu gesunden Gleichaltrigen in ihrer schulischen, körperlichen, emotionalen und sozialen Gesundheit beeinträchtigt (39). Die Beeinträchtigung der Lebensqualität ist bei pädiatrischen Patienten mit Psoriasis deutlich stärker ausgeprägt als beispielsweise bei Kindern und Jugendlichen mit Epilepsie, Enuresis, Diabetes oder Vitiligo (39-41).

Die aktuelle S2k-Leitlinie betont die Notwendigkeit der Erfassung der Lebensqualität in der klinischen Praxis, um ein umfassendes Bild des Schweregrads der Erkrankung bei Kindern und Jugendlichen zu erhalten. Für Kinder und Jugendliche im Alter von 4 – 16 Jahren wird hierfür der CDLQI empfohlen (6).

Der CDLQI erfasst die Wahrnehmung der Lebensqualität direkt aus Sicht der Patienten und ist daher als unmittelbar patientenrelevant anzusehen. Die Patientenrelevanz des CDLQI wurde auch vom G-BA im Rahmen einer frühen Nutzenbewertung in der vorliegenden Indikation bestätigt (15).

Validität

Der CDLQI wurde speziell entwickelt, um die gesundheitsbezogene Lebensqualität von Kindern und Jugendlichen mit Hauterkrankungen, einschließlich Psoriasis, zu erfassen (38). Er ist für die Altersgruppe von 4 – 16 Jahren validiert und wird sowohl in klinischen Studien als auch in der Praxis eingesetzt (6, 38, 42).

Dermatology Life Quality Index (DLQI), erhoben bei Erwachsenen

Beim DLQI handelt es sich um einen krankheitsspezifischen Fragebogen zur Ermittlung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität innerhalb der jeweils vergangenen Woche bei erwachsenen Patienten mit Hauterkrankungen.

Operationalisierung

Der DLQI umfasst zehn Fragen, die sich auf die folgenden sechs Bereiche beziehen: Symptome und Befinden, tägliche Aktivitäten, Freizeit, Arbeit und Schule, persönliche Beziehungen und Behandlung. Jede Frage kann 0 – 3 Punkte zum Gesamtscore beitragen. Der Gesamtscore, der sich aus der Summe der Punkte aller Fragen zusammensetzt, kann folglich Werte zwischen 0 und 30 annehmen, wobei ein höherer Wert eine stärkere Beeinträchtigung der Lebensqualität durch die Psoriasis anzeigt (43). Als anzustrebendes Therapieziel sollte gemäß Leitlinienempfehlung ein DLQI von ≤ 1 erreicht werden (9).

Im vorliegenden Dossier wird für die gepoolte Analyse der Studien UltIMMa-1 und UltIMMa-2 die mittlere Veränderung des DLQI von Baseline bis Woche 52 sowie der Anteil der Patienten mit einem DLQI von 0 oder 1 in Woche 52 dargestellt.

Patientenrelevanz

Eine Psoriasis-Erkrankung führt für die Betroffenen zu einer großen körperlichen, emotionalen und sozialen Belastung und ist im Allgemeinen mit einer erheblichen Einschränkung der Lebensqualität verbunden. Der derzeit am meisten genutzte Fragebogen zur Erhebung der Lebensqualität bei Patienten mit Hauterkrankungen ist der DLQI (44). Mit dem DLQI wird die Wahrnehmung des an Psoriasis erkrankten Patienten hinsichtlich seiner Lebensqualität direkt erfasst. Daher ist der DLQI unmittelbar als patientenrelevant anzusehen. Die Patientenrelevanz des DLQI wurde vom G-BA im Rahmen von frühen Nutzenbewertungen bereits mehrfach bestätigt (11-14).

Validität

Der DLQI wurde speziell für Patienten mit Hauterkrankungen entwickelt (43). Seine Verlässlichkeit und Validität in der Indikation Psoriasis ist in der Literatur ausführlich belegt (18, 43, 45, 46).

Verträglichkeit

Die Beurteilung der Verträglichkeit des Arzneimittels ist ein wesentlicher Bestandteil der klinischen Prüfung und umfasst UE, die bei einem Patienten nach Verabreichung des Prüfpräparats auftreten.

Operationalisierung

Die Erhebung der UE erfolgte in den Studien UltIMMa-1 und UltIMMa-2 ab Studienbeginn und bis 105 Tage nach der letzten Behandlung mit der Studientherapie. Zur Darstellung der Verträglichkeit in der gepoolte Analyse der Studien UltIMMa-1 und UltIMMa-2 wurde aufgeschlüsselt nach:

- Anzahl der Patienten mit mindestens einem UE,
- Anzahl der Patienten mit mindestens einem SUE,
- UE, die zum Therapieabbruch führten.

Zusätzlich werden UE, SUE und UE, die zum Therapieabbruch führten, nach Organsystemen und Einzelereignissen (als SOC nach Medical Dictionary for Regulatory Activities [MedDRA] und PT nach MedDRA) dargestellt.

Für Studienteil OptIMMize-1 Teil 2 werden alle UE, die vor Woche 16 auftraten, präsentiert. Für den Risankizumab-Arm des Studienteils OptIMMize-1 Teil 2 werden zusätzlich alle UE präsentiert, die nach Woche 16 auftraten. Für Teil 4 werden alle erfassten UE dargestellt.

In die Analyse jeglicher UE gingen alle UE ein, die während der Behandlung mit der Studienmedikation bis hin zu 140 Tage nach der letzten Gabe der Studienmedikation auftraten. Für die Analyse bis Woche 16 wurden nur UE erfasst, welche entweder 140 Tage nach der letzten Gabe der Studienmedikation, vor dem Datum der Re-Randomisierung oder vor der ersten Gabe der Studienmedikation nach Re-Randomisierung eintraten, wobei jeweils der früheste der genannten Zeitpunkte berücksichtigt wurde. Für die Analyse nach Woche 16

wurden alle UE einbezogen, welche nach der ersten Gabe der Studienmedikation nach Re-Randomisierung, bis hin zu 140 Tage nach der letzten Gabe der Studienmedikation auftraten.

Die UE der Studie OptIMMize-1 werden folgendermaßen aufgeschlüsselt:

- Anzahl der Patienten mit mindestens einem UE,
- Anzahl der Patienten mit mindestens einem schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3),
- Anzahl der Patienten mit mindestens einem SUE,
- UE, die zum Therapieabbruch führten.

Zusätzlich werden UE, SUE und UE, die zum Therapieabbruch führten, nach Organsystemen und Einzelereignissen (als SOC und PT) dargestellt.

Patientenrelevanz

Das Auftreten von UE kann die Lebensqualität und den Alltag der Patienten beeinträchtigen, sowie die Therapietreue und damit den Behandlungserfolg negativ beeinflussen. Daher ist die Verringerung von UE grundsätzlich als patientenrelevanter Aspekt eines zu bewertenden Arzneimittels anzusehen (47).

Validität

Das Sicherheitsprofil wird nach verbindlichen internationalen Standards (Good Clinical Practice [GCP], International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use [ICH] E6) erstellt und berichtet (48). In diesem Zusammenhang werden alle vom Patienten spontan berichteten UE in freier Textform („verbatim“) erfasst, in einem einheitlichen und international verbindlichen Vokabular (MedDRA) codiert und damit wissenschaftlich auswertbar gemacht.

Statistische Auswertung

Studien UltIMMa-1 und UltIMMa-2

Im Rahmen der Wirksamkeitsanalysen der Studien UltIMMa-1 und UltIMMa-2 wurden für alle Endpunkte gemäß statistischem Analyseplan (SAP) adjustierte Schätzer verwendet.

Die kategorialen und dichotomen Endpunkte werden mit absoluten Zahlen und prozentualen Anteilen beschrieben. Für Endpunkte, für die ein Vergleich des zu bewertenden Arzneimittels mit der ZVT durchgeführt wird, werden zusätzlich das Odds Ratio (OR), das Relative Risiko (RR) und die Risikodifferenz (RD) dargestellt. Diese Effektschätzer werden mittels generalisierter linearer Modelle adjustiert anhand der Stratifizierungsfaktoren Gewicht (≤ 100 kg, > 100 kg) und TNF-Antagonist-Vorbehandlung (0, ≥ 1) berechnet.

Stetige Endpunkte werden anhand ihrer MW und SD sowie – bei Vergleichen des zu bewertenden Arzneimittels mit der ZVT – den resultierenden Mittelwertdifferenzen (MWD) dargestellt. Die MWD werden jeweils mittels einer Kovarianzanalyse (Analysis of Covariance, ANCOVA) mit dem Baseline-Wert des entsprechenden Endpunkts und den Stratifizierungsvariablen als Kovariablen berechnet.

Für die präsentierten Effektmaße (OR, RR, RD und MWD) wurden stets auch Intervallschätzer in Form von 95 %-Konfidenzintervallen (KI) sowie der p-Wert angegeben. Um den Behandlungsunterschied für die Analysen hinsichtlich der PSS zu zeigen, wurde der Van Elteren-Test durchgeführt.

Für dichotome Endpunkte wurden fehlende Werte durch Nichtansprechen (Non-Responder-Imputation [NRI]-Analyse) ersetzt. Für die stetigen Variablen wurde eine Ersetzung per Last Observation Carried Forward (LOCF) vorgenommen. Baseline-Werte wurden nicht fortgeschrieben.

Im Rahmen der Sicherheitsendpunkte werden die absoluten Zahlen und prozentualen Anteile der Patienten mit UE beschrieben. Im Rahmen dieser Analyse werden zusätzlich das OR, das RR und die RD mit 95 %-KI sowie den p-Werten dargestellt. Diese werden analog zur Wirksamkeit berechnet. Bei der Darstellung der einzelnen PT und SOC werden die absoluten Zahlen und prozentualen Anteile dargestellt und anhand des exakten Tests von Fisher auf mögliche Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen untersucht. Dabei werden ausschließlich die p-Werte ≤ 0,10 präsentiert.

Studie OptIMMize-1

Für die Wirksamkeitsanalysen der Studie OptIMMize-1 wurde entsprechend dem SAP kein statistischer Test durchgeführt.

Die kategorialen und dichotomen Wirksamkeitsendpunkte werden mit absoluten Zahlen und prozentualen Anteilen beschrieben. Für Endpunkte, für die ein Vergleich des zu bewertenden Arzneimittels mit der ZVT durchgeführt wird, wird zusätzlich die RD mit 95 %-KI, welches anhand der exakten Mietinnen-Nurminen-Methode berechnet wurde, dargestellt.

Stetige Endpunkte werden anhand ihrer MW und SD sowie – bei Vergleichen des zu bewertenden Arzneimittels mit der ZVT – den resultierenden MWD dargestellt. Das 95 %-KI für die MWD beruht auf einem ANCOVA-Modell mit Behandlung als festem Effekt und dem Ausgangswert als Kovariablen. Für stetige Endpunkte, welche die Veränderung eines Werts zu einem festen Zeitpunkt gegenüber Baseline beschreiben, wird außerdem die Differenz der MW zwischen dem gegebenen Zeitpunkt und Baseline, sowie der SE der Differenz angegeben. Beides wird entweder über ein ANCOVA-Modell mit Behandlung als festem Effekt und dem Ausgangswert als Kovariablen berechnet oder der MW wird exakt angegeben und der SE beruht auf der Normalverteilungsannahme. Das jeweils verwendete Modell wird in der Fußnote der einzelnen Tabellen vermerkt.

Für dichotome Endpunkte wurden fehlende Werte durch Nichtansprechen (NRI-Analyse) ersetzt. Für die stetigen Variablen wurde eine Ersetzung per LOCF vorgenommen. Baseline-Werte wurden nicht fortgeschrieben.

Im Rahmen der Sicherheitsendpunkte werden die absoluten Zahlen und prozentualen Anteile der Patienten mit UE beschrieben.

4.2.5.3 Metaanalysen

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Metaanalyse quantitativ zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (zum Beispiel Patientengruppen) und methodischen (zum Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Metaanalyse durchgeführt wurde oder warum eine Metaanalyse nicht durchgeführt wurde beziehungsweise warum einzelne Studien gegebenenfalls nicht in die Metaanalyse einbezogen wurden. Für Metaanalysen soll die im Folgenden beschriebene Methodik eingesetzt werden.

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus ITT-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Metaanalysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten nach der Knapp-Hartung-Methode mit der Paule-Mandel-Methode zur Heterogenitätsschätzung[5] erfolgen. Im Fall von sehr wenigen Studien ist die Heterogenität nicht verlässlich schätzbar. Liegen daher weniger als fünf 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 zum Beispiel Bayes'sche Verfahren, Methoden aus dem Bereich der generalisierten linearen Modelle oder das Beta-Binomialmodell[6,7] in Erwägung gezogen werden.

Falls die für eine Metaanalyse 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 Metaanalysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet[8] 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 statistischer Maße auf Vorliegen von Heterogenität[9, 5] erfolgen. Die Heterogenitätsmaße sind unabhängig von dem Ergebnis der

[5] Veroniki AA, Jackson D, Viechtbauer W, Bender R, Knapp G, Kuss O et al. Recommendations for quantifying the uncertainty in the summary intervention effect and estimating the between-study heterogeneity variance in random-effects meta-analysis. Cochrane Database Syst Rev 2015: 25-27.
[6] Lilienthal J, Sturtz S, Schurmann C et al. Bayesian random-effects meta-analysis with empirical heterogeneity priors for application in health technology assessment with very few studies. Res Syn Methods 2024; 15: 275-287.
[7] IQWiG. Allgemeine Methoden, Version 7.0 vom 19.09.2023 [online]. IQWiG, Köln,2023. https://www.iqwig.de/de/methoden/methodenpapier.3020.html.
[8] Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking Metaanalyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). Cochrane handbook for systematic reviews of interventions. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.
[9] Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in Metaanalyses. BMJ 2003;327(7414):557-560.

Untersuchung auf Heterogenität immer anzugeben. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam (zum Beispiel p-Wert für Heterogenitätsstatistik ≥ 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 Metaanalysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Sofern Informationen zur eingesetzten Methodik für Metaanalysen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Bevor eine Metaanalyse durchgeführt wird, muss zunächst entschieden werden, ob die Zusammenfassung der betrachteten Studien sinnvoll ist, da die Studien bezüglich der Fragestellung vergleichbar sein müssen. Auch sollten die Studien bezüglich der Studiendesigns, Patientenpopulation, Intervention und der zu kombinierenden Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte hinreichend homogen sein. Im Verfahren zur Nutzenbewertung von Risankizumab bei Erwachsenen mit mittelschwerer bis schwerer Psoriasis (Vorgangsnummer: 2019-06-01-D-453) bewertete der G-BA die Metaanalyse als angemessen und leitete den Zusatznutzen anhand der Ergebnisse der Metaanalyse ab (49). Die demografischen und krankheitsspezifischen Charakteristika sowie die Vorbehandlungen, die in den beiden Einzelstudien zu Studienbeginn erhoben wurden, werden im vorliegenden Dossier dennoch dargestellt, da bei einer statistisch signifikanten Interaktion die Ergebnisse der Einzelstudien betrachtet werden.

Methodik der Metaanalysen

Für das vorliegende Dossier werden die Daten der beiden Studien UltIMMa-1 und UltIMMa-2 kombiniert analysiert. Hierfür wird eine Metaanalyse mit individuellen Patientendaten wie im Methodenpapier 8.0 des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) beschrieben (50) verwendet, d. h. die Daten werden auf Patientenebene im Rahmen eines statistischen Modells mit festen oder zufälligen Effekten analysiert, in das die Studie als Effekt und nicht als Beobachtungseinheit eingeht.

Um die Heterogenität zwischen den Studien beurteilen zu können, wird das Ergebnis des Interaktionstests berichtet. Dabei wird in die entsprechenden Modelle der Interaktionsterm Behandlung*Studie eingefügt und der p-Wert dieser Interaktion berichtet. Da der G-BA im Verfahren zur Nutzenbewertung von Risankizumab bei Erwachsenen mit mittelschwerer bis schwerer Psoriasis (Vorgangsnummer: 2019-06-01-D-453) den Zusatznutzen anhand der Metaanalyse abgeleitet hat (49), werden die Ergebnisse der Einzelstudien nur in Fällen berichtet, in denen diese Interaktion statistisch signifikant ist (Interaktions-p-Wert < 0,05). Falls der p-Wert des Interaktionstestes ≥ 0,05 ist, werden die Ergebnisse der Modelle ohne den Interaktionsterm präsentiert.

Im Folgenden werden Metaanalysen auf Basis individueller Patientendaten (IPD) mit festen Effekten verwendet, da sowohl von einer homogenen Studienlage ausgegangen werden kann, als auch die Anwendung von Metaanalysen mit zufälligen Effekten im Fall sehr weniger Studien (weniger als fünf) an ihre Grenzen stößt und die Heterogenität nicht verlässlich schätzbar ist (50).

Für stetige Variablen werden ANCOVA verwendet. Die ANCOVA schließt Behandlung, Studie und gemäß den Studien-SAP den Ausgangswert der stetigen Variablen sowie die Stratifizierungsvariablen ins Modell ein. Für dichotome Variablen (Responderanalysen) werden generalisierte lineare Modelle mit Behandlung, Studie und den Stratifizierungsvariablen als Kovariablen verwendet. Die Analyse der UE wird ausschließlich stratifiziert nach Studie mit dem generalisierten linearen Modell durchgeführt.

Von der Cochrane Collaboration werden IPD-Metaanalysen als Goldstandard für die Zusammenfassung klinischer Daten angesehen (51). Auch das IQWiG gibt an, dass Metaanalysen, die auf Basis der IPD der relevanten Studien durchgeführt werden, eine höhere Aussagekraft haben (50). Anders als in der Metaanalyse mit aggregierten Daten, werden die Ergebnisse der IPD-Metaanalyse üblicherweise nicht in Form von Forest-Plots dargestellt. Auch die zusätzliche Bestimmung von weiteren, in der klassischen Metaanalyse üblichen Heterogenitätsmaßen (z. B. I^2, Cochran's Q) wird in der IPD-Metaanalyse nicht als sinnvoll erachtet.

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

Zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse sollen Sensitivitätsanalysen hinsichtlich methodischer Faktoren durchgeführt werden. Die methodischen Faktoren bilden sich aus den im Rahmen der Informationsbeschaffung und -bewertung getroffenen Entscheidungen, zum Beispiel die Festlegung von Cut-off-Werten für Erhebungszeitpunkte oder die Wahl des Effektmaßes. Insbesondere die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse in die Kategorien „hoch" und „niedrig" soll für Sensitivitätsanalysen verwendet werden.

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

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

Sofern Informationen zu durchgeführten Sensitivitätsanalysen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Sensitivitätsanalysen dienen der Überprüfung der Robustheit von Ergebnissen bezüglich methodischer Aspekte. Für die Metaanalyse der Studien UltIMMa-1 und UltIMMa-2 wurden

im Verfahren zur Nutzenbewertung von Risankizumab bei Erwachsenen mit mittelschwerer bis schwerer Psoriasis Sensitivitätsanalysen zur Ersetzung fehlender Werte präsentiert. Die Ergebnisse wurden als robust bewertet (49). Von einer erneuten Darstellung wird daher abgesehen.

Die für die Studie OptIMMize-1 präspezifizierten Hauptanalysen sind für einen Evidenztransfer geeignet und die präspezifizierten Sensitivitätsanalysen liefern keine für einen Evidenztransfer relevanten Aussagen über das Verzerrungspotenzial. Es wird daher auf die Darstellung von Sensitivitätsanalysen verzichtet.

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 (zum Beispiel 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- beziehungsweise 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 Metaanalysen 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 beziehungsweise –stadium
– Zentrums- und Ländereffekte

Sofern für die Krankheitsschwere mehrere Definitionen beziehungsweise Operationalisierungen vorliegen, ist eine Auswahl zu begründen. Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anzeichen für weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, sollten diese ebenfalls begründet einbezogen werden.

Die Ergebnisse von Subgruppenanalysen zu den im Studienprotokoll festgelegten Stratifikationsfaktoren sind immer darzustellen (zu ergänzenden Kriterien zur Darstellung siehe Abschnitt 4.3.1.3.2).

Grundsätzlich soll für die Definition beziehungsweise Operationalisierung der Subgruppen einschließlich der Trennwerte auf a priori geplante und in Studienunterlagen festgelegte Subgruppenanalysen zurückgegriffen werden.

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 beziehungsweise 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.

Sofern Informationen zu durchgeführten Subgruppenanalysen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Subgruppenanalysen dienen der Identifizierung von möglichen Effektmodifikatoren und sind hilfreich bei der Identifikation von Patientengruppen mit unterschiedlichen Nutzenprofilen.

Im Rahmen des Evidenztransfers wird die OptIMMize-1-Studie ergänzend dargestellt, auf Subgruppenanalysen dieser Studie wird daher verzichtet.

Im für den Evidenztransfer herangezogenen Verfahren zur Nutzenbewertung von Risankizumab bei Erwachsenen mit mittelschwerer bis schwerer Psoriasis (Vorgangsnummer: 2019-06-01-D-453) sah der G-BA keine Hinweise auf eine Effektmodifikation anhand der Subgruppenergebnisse (49). Auf eine vollumfängliche Darstellung der Subgruppenergebnisse der Metaanalyse der Studien UltIMMa-1 und UltIMMa-2 wird daher verzichtet. Da die Subgruppe Alter für die Übertragbarkeit von Wirksamkeit und Sicherheit zwischen Kindern und Erwachsenen von besonderer Bedeutung ist, werden die zugehörigen Subgruppenergebnisse im vorliegenden Dossier erneut dargestellt.

Für die Metaanalyse der Studien UltIMMa-1 und UltIMMa-2 werden Subgruppenergebnisse für die Subgruppe Alter für alle nutzenbewertungsrelevanten Endpunkte dargestellt. Falls bei Endpunkten eine Heterogenität zwischen den Studien (p-Wert des Interaktionstests Studie*Treatment < 0,05) aufgetreten ist, werden die Subgruppenanalysen nicht anhand der Metaanalyse präsentiert, sondern es werden die Subgruppenergebnisse der einzelnen Studien betrachtet.

Die Interaktionen werden basierend auf den individuellen Patientendaten der Metaanalyse beider Studien durch den Einschluss des Faktors Subgruppe und des entsprechenden Interaktionsterms (Behandlung*subgruppenbildender Faktor) als Faktor in das entsprechende statistische Modell (beschrieben in Abschnitt 4.2.5.2) untersucht. Zusätzlich wird für die Metaanalyse stets der Faktor Studie mit ins Modell aufgenommen, die präspezifizierten Stratifizierungsvariablen werden weggelassen.

Es werden nur die Ergebnisse präsentiert, bei denen der p-Wert des Interaktionstests (Behandlung*Alter) < 0,05 ist. Zudem werden Subgruppenanalysen regelhaft nur dann dargestellt, falls jede Subgruppe mindestens 10 Personen umfasst und bei binären Daten mindestens 10 Ereignisse in einer der Subgruppen aufgetreten sind.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

In den letzten Jahren wurden zahlreiche Methoden zur Durchführung indirekter Vergleiche entwickelt. Es besteht dabei internationaler Konsens, dass Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator (häufig als nicht adjustierte indirekte Vergleiche bezeichnet) regelhaft keine valide Analysemethode darstellen[10]. Eine Ausnahme stellt das Vorliegen eines dramatischen Effekts dar. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche nach Bucher et al. (1997)[11] oder komplexere Netzwerk-Metaanalysen (auch als „MTC Metaanalysen“ oder „Multiple Treatment Metaanalysen“ bezeichnet) für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche berechnet werden. Gängige Verfahren für Netzwerk-Metaanalysen sind hierbei Bayes´sche Methoden nach Lu und Ades (2004)[12] sowie frequentistische Methoden nach Rücker (2012)[13].

Zur Durchführung frequentistischer Netzwerk-Metaanalysen hat sich seit einiger Zeit das Programm netmeta[14] etabliert. Wie in paarweisen Metaanalysen sollte auch bei Netzwerk-Metaanalysen standardmäßig ein Modell mit zufälligen Effekten gewählt werden.

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 nur durch Zufall erklärbar ist[15].

[10] 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.
[11] 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.
[12] Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. Stat Med 2004; 23(20): 3105-3124.
[13] Rücker G. Network meta-analysis, electrical networks and graph theory. Res Synth Methods 2012; 3(4): 312-324.
[14] Balduzzi S, Rücker G, Nikolakopoulou A, Papakonstantinou T, Salanti G, Efthimiou O, Schwarzer G. netmeta: An R Package for Network Meta-Analysis Using Frequentist Methods.
Journal of Statistical Software 2023; 106(2):1-40.
[15] Schöttker B, Lühmann D, Boulkhemair D, Raspe H. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.

Das Ergebnis eines indirekten Vergleichs kann maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators beziehungsweise 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[16, 17, 18]

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 gegebenenfalls 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.*
- *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 (gegebenenfalls inklusive Spezifizierung von Modulen, Prozeduren, Packages et cetera; siehe auch Modul 5 zur Ablage des Programmcodes).*
- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Sofern Informationen zur zugrunde liegenden Methodik des indirekten Vergleichs im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Es wurden keine indirekten Vergleiche durchgeführt. Aus diesem Grund wurde auf die Beschreibung der Methodik verzichtet.

[16] 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.
[17] 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
[18] 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.

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

Sofern Angaben zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist in dem jeweiligen Abschnitt des vorliegenden Dossiers darauf zu verweisen.

Die Verweise sind dabei bis zur untersten vorhandenen Gliederungsebene und auf Abschnittsebene zu spezifizieren. Bei Verweisen auf Tabellen oder Abbildungen ist zusätzlich die jeweilige Tabellen- beziehungsweise Abbildungsnummerierung anzugeben.

Sofern Angaben zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen teilweise oder vollständig nicht im EU-Dossier vorgelegt wurden, so sind diese Angaben in den betroffenen Abschnitten des Moduls 4 jeweils zu ergänzen.

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

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen. Liegt die Recherche im EU-Dossier mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt, ist die Recherche zu aktualisieren. Die aktualisierte Recherche ist im Dossier darzustellen.

In den Fällen, in denen keine neuen Quellen identifiziert werden, kann auf das Rechercheergebnis im EU-Dossier verwiesen werden. Sofern neue Quellen identifiziert werden, sind die neuen Erkenntnisse entsprechend der Vorgaben aufzuarbeiten.

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 4-12: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Zulassungs-studie (ja/nein)**	**Sponsor (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)**	**Studiendauer gegebenenfalls Datenschnitt**	**Therapiearme**
Studien im vorliegenden Anwendungsgebiet (Kinder und Jugendliche)					
OptIMMize-1 (M19-977)	ja	ja	abgeschlossen	Teile 1, 3 und 4: 52 Wochen Teil 2: Bis zu 68 Wochen	Teil 1: Risankizumab 150 mg s.c. Teil 2: Risankizumab gewichtsbasiert 55 mg oder 150 mg s.c. Ustekinumab gewichtsbasiert 0,75 mg/kg, 45 mg oder 90 mg s.c. Teile 3 und 4: Risankizumab gewichtsbasiert 55 mg oder 150 mg s.c.
Studien für Evidenztransfer (Erwachsene, bereits bewertet)					
UltIMMa-1 (M16-008)	ja	ja	abgeschlossen	52 Wochen	Risankizumab 150 mg s.c. Ustekinumab 45 mg oder 90 mg s.c. Placebo
UltIMMa-2 (M15-995)	ja	ja	abgeschlossen	52 Wochen	Risankizumab 150 mg s.c. Ustekinumab 45 mg oder 90 mg s.c. Placebo
RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; s.c.: Subkutan					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-12 hat, das heißt. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Sofern Angaben zu Studien des pharmazeutischen Unternehmers im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Aufgelistet sind alle RCT mit finanzieller Beteiligung des pharmazeutischen Unternehmers für das zu bewertende Arzneimittel, die in der Indikation laufend sind oder durchgeführt wurden (Stand: 27. April 2026).

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-12 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Sofern Ausschlussgründe für Studien des pharmazeutischen Unternehmers im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-13: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	**Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie**
OptIMMize-1 (M19-977)	A6: Studiendauer des randomisierten, kontrollierten Studienteils weniger als 24 Wochen
RCT: Randomisierte kontrollierte Studie	

Entsprechend den Ein- und Ausschlusskriterien im vorliegenden Anwendungsgebiet wird die Studie OptIMMize-1 aufgrund der zu kurzen Dauer des randomisierten, kontrollierten Studienteils formal ausgeschlossen. Allerdings stellen die Daten der Studie OptIMMize-1 die beste verfügbare Evidenz für Kinder und Jugendliche im Anwendungsgebiet dar. Daher werden im Folgenden die Studienergebnisse in Abschnitt 4.3.1 ergänzend dargestellt, um im Rahmen des Evidenztransfers die Vergleichbarkeit zu den Studienergebnissen der Studien UltIMMa-1 und UltIMMa-2 zu belegen.

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Recherche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Recherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (das heißt über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Recherche 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 4C.

[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 drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

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

Sofern Angaben zu Studien aus der bibliographischen Recherche im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

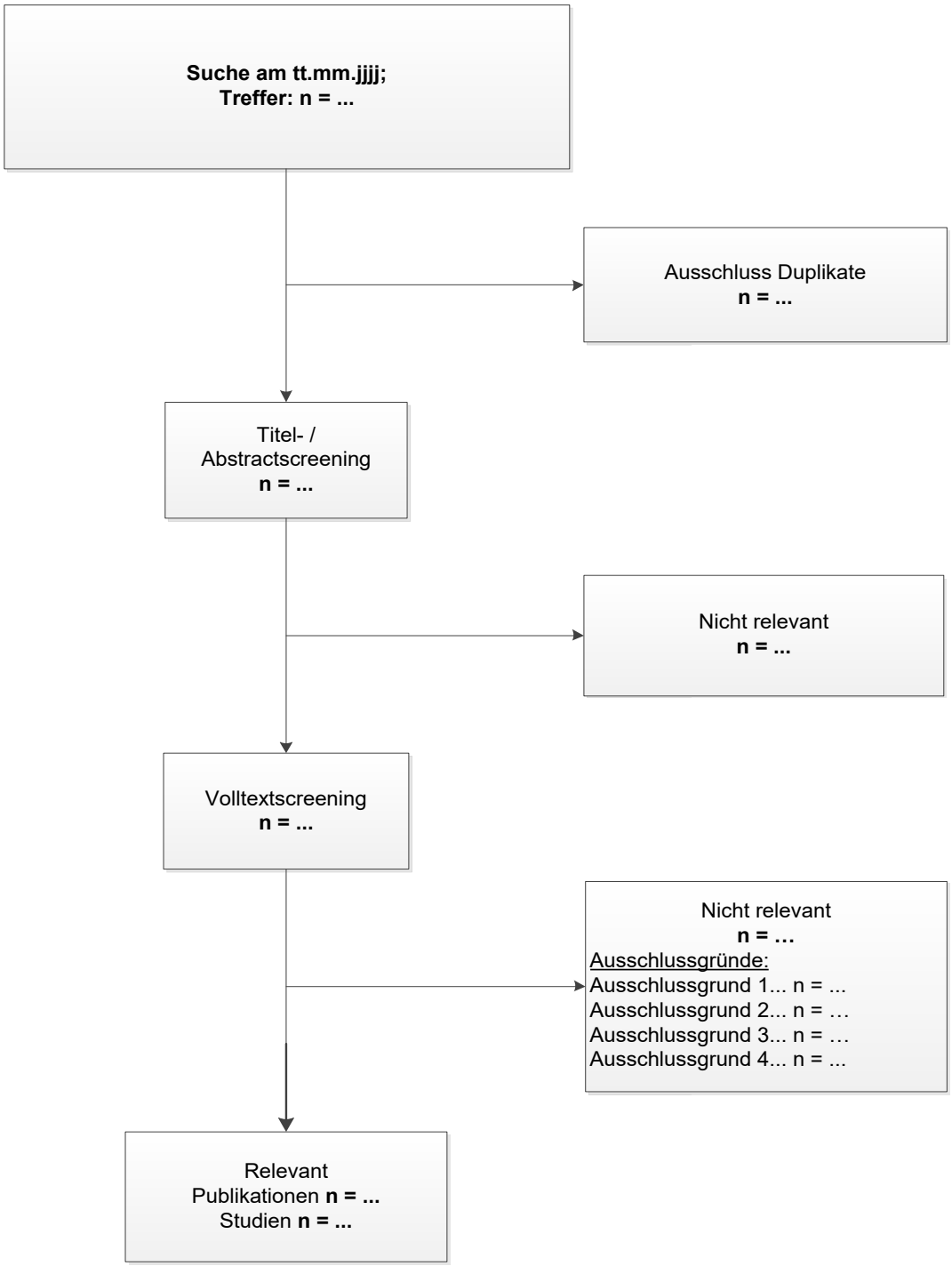


Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Recherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

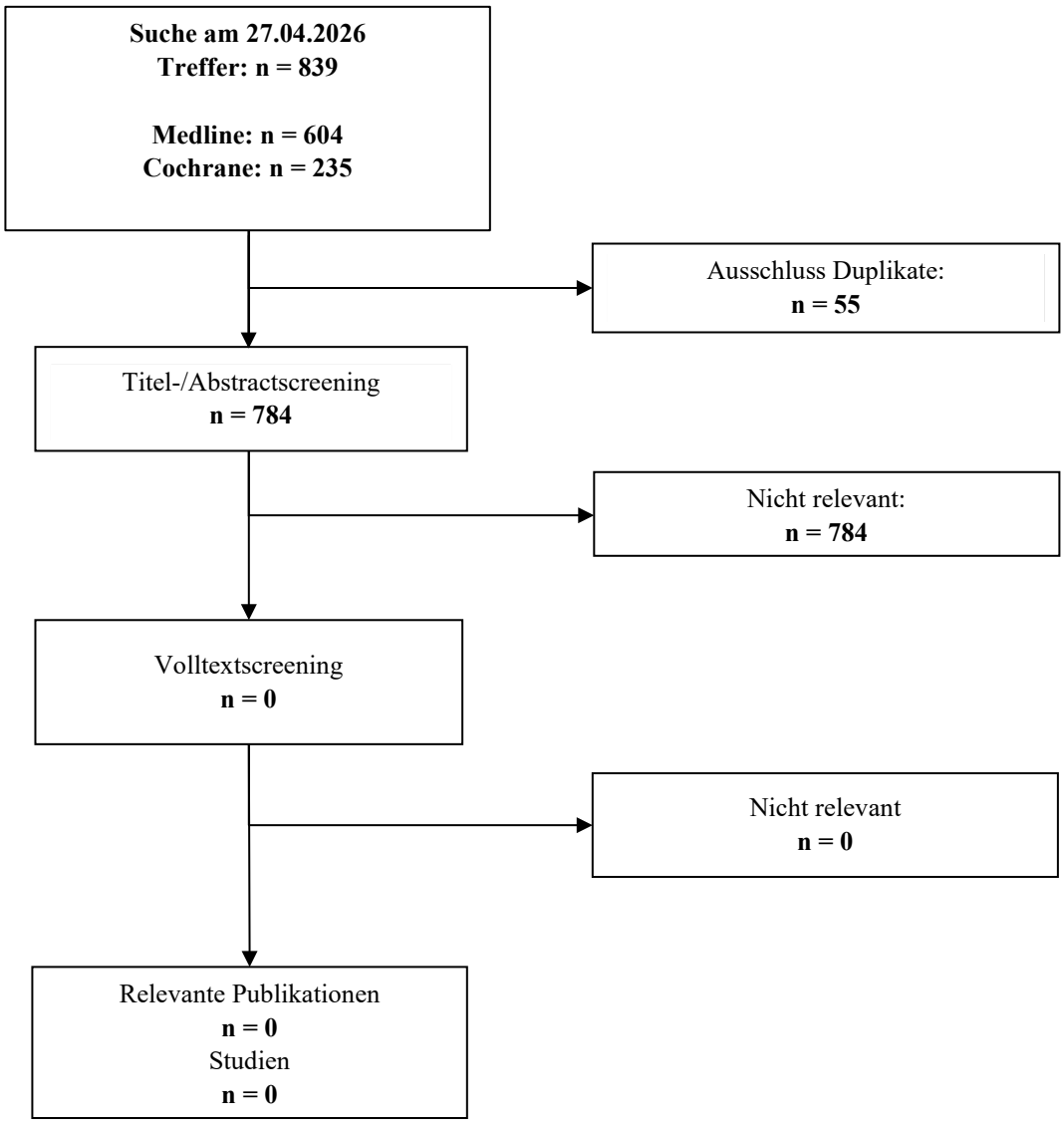


Abbildung 2: Flussdiagramm der bibliografischen Recherche – Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Kindern und Jugendlichen
MEDLINE: Medical Literature Analysis and Retrieval System Online; n: Anzahl der Patienten;
RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

Die bibliografische Literaturrecherche ergab insgesamt 839 Treffer. Nach Ausschluss von 55 Duplikaten wurden die verbleibenden 784 Publikationen von zwei Personen unabhängig voneinander basierend auf den in Abschnitt 4.2.2 definierten Ein- und Ausschlusskriterien nach Relevanz selektiert. Nach dem Screening von Titel und Abstract wurden alle 784 Publikationen ausgeschlossen, es konnten keine relevanten Publikationen identifiziert werden.

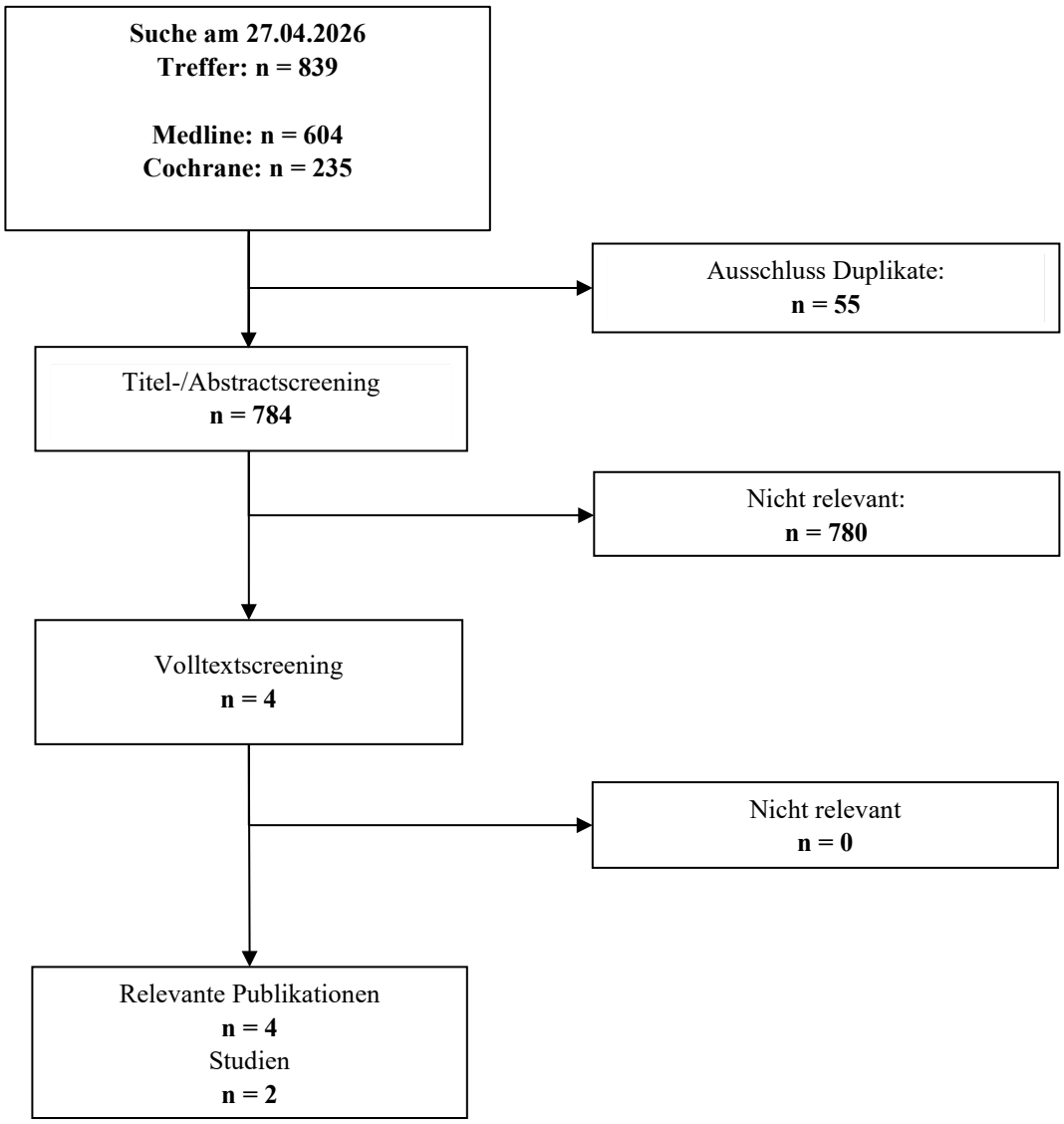


Abbildung 3: Flussdiagramm der bibliografischen Recherche – Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Erwachsenen (Evidenztransfer)
MEDLINE: Medical Literature Analysis and Retrieval System Online; n: Anzahl der Patienten;
RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

Die bibliografische Literaturrecherche ergab insgesamt 839 Treffer. Nach Ausschluss von 55 Duplikaten wurden die verbleibenden 784 Publikationen von zwei Personen unabhängig voneinander basierend auf den in Abschnitt 4.2.2 definierten Ein- und Ausschlusskriterien nach Relevanz selektiert. Nach dem Screening von Titel und Abstract wurden 780 Publikationen ausgeschlossen. Die verbleibenden vier Publikationen wurden im Volltext gesichtet und als relevante Publikationen zu zwei Studien identifiziert (UltIMMa-1 und UltIMMa-2).

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 (zum Beispiel Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse et cetera). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-12) und ob die Studie auch durch die bibliografische Recherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4D.

[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 4-14: 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 Recherche identifiziert (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)**
Studien im vorliegenden Anwendungsgebiet (Kinder und Jugendliche)				
Keine relevante Studie im vorliegenden Anwendungsgebiet identifiziert				
Studien für Evidenztransfer (Erwachsene)				
UltIMMa-1 (M16-008)	clinicaltrials.gov (NCT02684370, (52)) EU-CTR (2014-005117-23, (53))	nein	ja	abgeschlossen
UltIMMa-2 (M15-995)	clinicaltrials.gov (NCT02684357, (54)) EU-CTR (2015-003622-13, (55))	nein	ja	abgeschlossen
a: Zitat des Studienregistereintrags, sowie die Studienregisternummer (NCT-Nummer, CTIS-Nummer) CTIS: Clinical Trials Information System; EU-CTR: European Union Clinical Trials Register; NCT: National Clinical Trial; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-14 hat, das heißt zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Sofern Angaben zu Studien aus der Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Stand der Information ist der 27. April 2026.

4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (zum Beispiel 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 4-12) und ob die Studie auch durch die bibliografische Recherche beziehungsweise 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 4-15: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Relevante Quellen[a]	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Recherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern/ Studienergebnis-datenbanken identifiziert (ja/nein)
UltIMMa-1 (M16-008)	Nutzenbewertungsverfahren zu Risankizumab (Plaque-Psoriasis) (Vorgangsnummer 2019-06-01-D-453): Beschlusstext (36) Tragende Gründe zum Beschluss (49) Zusammenfassende Dokumentation (56) Dossier Module 1 und 4 B (57, 58) Nutzenbewertung IQWiG Auftrag A19-41 (59) Nutzenbewertung IQWiG 1. Addendum zum Auftrag A19-41 (60)	ja	ja	ja
UltIMMa-2 (M15-995)	Nutzenbewertungsverfahren zu Risankizumab (Plaque-Psoriasis) (Vorgangsnummer 2019-06-01-D-453): Beschlusstext (36) Tragende Gründe zum Beschluss (49) Zusammenfassende Dokumentation (56) Dossier Module 1 und 4 B (57, 58) Nutzenbewertung IQWiG Auftrag A19-41 (59) Nutzenbewertung IQWiG 1. Addendum zum Auftrag A19-41 (60)	ja	ja	ja

a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses

IQWiG: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

Die Suche auf der Internetseite des G-BA wurde beschränkt auf Studien, die bereits anderweitig identifiziert wurden.

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-15 hat, das heißt. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Sofern Angaben zu Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Stand der Information ist der 27. April 2026.

4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2, 4.3.1.1.3 und 4.3.1.1.4) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. 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 gegebenenfalls 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.

Sofern Angaben zum resultierenden Studienpool aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-16: 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)						
Studien im vorliegenden Anwendungsgebiet (Kinder und Jugendliche)						
Keine relevante Studie im vorliegenden Anwendungsgebiet identifiziert						
Studien für Evidenztransfer (Erwachsene, bereits bewertet)						
UltIMMa-1 (M16-008)	ja	ja	nein	ja (61)	ja (52, 53)	ja (36, 49, 56-60, 62-65)
UltIMMa-2 (M15-995)	ja	ja	nein	ja (66)	ja (54, 55)	ja (36, 49, 56-60, 62-65)

a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (zum Beispiel Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste.
b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.
c: Zitat der Studienregistereinträge.
d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses.
RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

Wie bereits beschrieben, werden im Folgenden die Studienergebnisse der Studie OptIMMize-1 in Abschnitt 4.3.1 ergänzend dargestellt, um im Rahmen des Evidenztransfers die Vergleichbarkeit zu den Studienergebnissen der Studien UltIMMa-1 und UltIMMa-2 zu belegen.

Für die Studien UltIMMa-1 und UltIMMa-2 werden im vorliegenden Dossier ausgewählte Ergebnisse der Metaanalyse der beiden Studien präsentiert, welche vom G-BA im Verfahren zur Nutzenbewertung von Risankizumab bei Erwachsenen mit mittelschwerer bis schwerer Psoriasis (Vorgangsnummer: 2019-06-01-D-453) als geeignet bewertet wurde (49). Die in diesem Dossier dargestellte Auswahl beschränkt sich auf diejenigen Daten, die einen Vergleich mit den Studienergebnissen der Studie OptIMMize-1 ermöglichen, um den bereits im genannten Verfahren für die Population der Erwachsenen festgestellten Zusatznutzen auf die der Kinder und Jugendlichen zu übertragen. Die vollständigen Ergebnisse der Studien UltIMMa-1 und UltIMMa-2 sind den Unterlagen der genannten Nutzenbewertung zu entnehmen (57).

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 4E zu hinterlegen.

Sofern Informationen zum Studiendesign und zur Studienpopulation im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-17: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Studiendesign** <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over et cetera>	**Population** <relevante Charakteristika, zum Beispiel Schweregrad>	**Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)**	**Studiendauer/ Datenschnitte** <gegebenenfalls Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	**Ort und Zeitraum der Durchführung**	**Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte**
OptIMMize-1 (M19-977)	Randomisierte, Endpunkterheber-verblindete, multizentrische, aktivkontrollierte Phase-III-Studie	Patienten ab einem Alter von 6 bis unter 18 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis	Teil 1: Risankizumab 150 mg (n = 12) Teil 2, Periode A (RCT): • Risankizumab gewichtsbasiert[a] 55 mg oder 150 mg (n = 54) • Ustekinumab gewichtsbasiert[b] 0,75 mg/kg, 45 mg oder 90 mg (n = 28) Teil 2, Periode B: Risankizumab gewichtsbasiert[a] 55 mg oder 150 mg (n = 21) Teil 2, Periode C (Erneute Behandlung bei Auftreten eines Krankheitsschubs): Risankizumab gewichtsbasiert[a] 55 mg oder 150 mg (n = 8)	Behandlung: 40 Wochen Studiendauer: 52 Wochen Nach Beendigung der Studie wurde den Patienten die Möglichkeit gegeben in eine offene Verlängerungsstudie (Open-label Extension, OLE) zu wechseln. Patienten, die nicht daran teilnahmen, hatten 20 Wochen nach der letzten Dosis die letzte Follow-up-Visite. Patienten, die in die OLE wechselten, hatten zu Woche 52 die letzte Follow-up-Visite.	International (Kanada, Deutschland, Japan, Polen, Spanien, Vereinigtes Königreich, USA) 07/2020 – 10/2024	Primäre Endpunkte: PASI 75 zu Woche 16 sPGA von 0 oder 1 zu Woche 16 Patientenrelevante sekundäre Endpunkte: weitere Endpunkte zum PASI weitere Endpunkte zum sPGA Juckreiz-NRS Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (CDLQI) UE

Studie	**Studiendesign** <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over et cetera>	**Population** <relevante Charakteristika, zum Beispiel Schweregrad>	**Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)**	**Studiendauer/ Datenschnitte** <gegebenenfalls Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	**Ort und Zeitraum der Durchführung**	**Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte**
			<u>Teil 3:</u> Risankizumab gewichtsbasiert[a] 55 mg oder 150 mg (n = 13) <u>Teil 4:</u> Risankizumab gewichtsbasiert[a] 55 mg oder 150 mg (n = 30)			
UltIMMa-1 (M16-008)	Randomisierte, doppelblinde, multizentrische, placebo- und aktiv-kontrollierte Phase-III-Studie	Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer chronischer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie oder Phototherapie sowie für eine Therapie mit Ustekinumab (entsprechend der lokalen Fachinformation) geeignet sind	Risankizumab 150 mg (n = 304) Ustekinumab 45/90 mg (n = 100) Placebo[c] (n = 102), Woche 16 Umstellung von Placebo auf Risankizumab (n = 97) Für die Nutzenbewertung relevante Teilpopulation[d]: Risankizumab 150 mg (n = 100) Ustekinumab 45/90 mg (n = 34)	Behandlung: 40 Wochen Studiendauer: 52 Wochen Nach Beendigung der Studie wurde den Patienten die Möglichkeit gegeben in eine offene Verlängerungsstudie (Open-label Extension, OLE) zu wechseln.	International (Australien, Kanada, Frankreich, Deutschland, Japan, Korea, Tschechische Republik, USA) 02/2016 – 09/2017	<u>Primäre Endpunkte:</u> PASI 90 zu Woche 16 sPGA von 0 oder 1 zu Woche 16 <u>Patientenrelevante sekundäre Endpunkte:</u> weitere Endpunkte zum PASI weitere Endpunkte zum sPGA Endpunkte zur PSS Endpunkte zur Nagelpsoriasis (NAPSI)

Studie	**Studiendesign** <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over et cetera>	**Population** <relevante Charakteristika, zum Beispiel Schweregrad>	**Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)**	**Studiendauer/ Datenschnitte** <gegebenenfalls Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	**Ort und Zeitraum der Durchführung**	**Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte**
				Patienten, die nicht daran teilnahmen, hatten in Woche 56 die letzte Follow-up-Visite. Patienten, die in die OLE wechselten, hatten zu Woche 52 die letzte Follow-up-Visite.		Endpunkte zur palmoplantaren Psoriasis (PPASI) Endpunkte zur Kopfhautpsoriasis (PSSI) Gesundheitszustand (EQ-5D-5L VAS) Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (DLQI) UE
UltIMMa-2 (M15-995)	Randomisierte, doppelblinde, multizentrische, placebo- und aktiv-kontrollierte Phase-III-Studie	Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer chronischer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie oder Phototherapie sowie für eine Therapie mit Ustekinumab (entsprechend der lokalen Fachinformation) geeignet sind	Risankizumab 150 mg (n = 294) Ustekinumab 45/90 mg (n = 99) Placebo[c] (n = 98), Woche 16 Umstellung von Placebo auf Risankizumab (n = 94) Für die Nutzenbewertung relevante Teilpopulation[d]:	Behandlung: 40 Wochen Studiendauer: 52 Wochen Nach Beendigung der Studie wurde den Patienten die Möglichkeit gegeben in eine offene Verlängerungsstudie (Open-label Extension, OLE) zu wechseln.	International (Österreich, Belgien, Kanada, Frankreich, Deutschland, Mexiko, Polen, Portugal, Spanien, USA) 03/2016 – 09/2017	<u>Primäre Endpunkte:</u> PASI 90 zu Woche 16 sPGA von 0 oder 1 zu Woche 16 <u>Patientenrelevante sekundäre Endpunkte:</u> weitere Endpunkte zum PASI weitere Endpunkte zum sPGA Endpunkte zur PSS

Studie	**Studiendesign** <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over et cetera>	**Population** <relevante Charakteristika, zum Beispiel Schweregrad>	**Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)**	**Studiendauer/ Datenschnitte** <gegebenenfalls Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	**Ort und Zeitraum der Durchführung**	**Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte**
			Risankizumab 150 mg (n = 90) Ustekinumab 45/90 mg (n = 36)	Patienten, die nicht daran teilnahmen, hatten in Woche 56 die letzte Follow-up-Visite. Patienten, die in die OLE wechselten, hatten zu Woche 52 die letzte Follow-up-Visite.		Endpunkte zur Nagelpsoriasis (NAPSI) Endpunkte zur palmoplantaren Psoriasis (PPASI) Endpunkte zur Kopfhautpsoriasis (PSSI) Gesundheitszustand (EQ-5D-5L VAS) Endpunkte zur gesundheits-bezogenen Lebensqualität (DLQI) UE

a: Risankizumab-Dosierung nach Körpergewicht: < 40 kg: 55 mg; ≥ 40 kg: 150 mg

b: Ustekinumab-Dosierung nach Körpergewicht: < 60 kg: 0,75 mg/kg; 60 bis < 100 kg: 45 mg; ≥ 100 kg: 90 mg

c: Dieser Arm ist für die Nutzenbewertung nicht relevant und wird daher im Weiteren nicht mehr betrachtet.

d: Die für die Nutzenbewertung relevante Teilpopulation inkludiert nur die Patienten, die dem vom G-BA im Verfahren zur Nutzenbewertung von Risankizumab bei Erwachsenen mit mittelschwerer bis schwerer Psoriasis vorgegebenen Teilanwendungsgebiet B entsprechen (siehe Erläuterungen in diesem Abschnitt).

CDLQI: Children's Dermatology Life Quality Index; DLQI: Dermatology Life Quality Index; EQ-5D-5L VAS: EuroQoL 5 Dimensions 5 Level Visual Analog Scale; n: Anzahl Patienten; NAPSI: Nail Psoriasis Severity Index; NRS: Numeric Rating Scale; OLE: Offene Verlängerungsstudie; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; PPASI: Palmoplantar Psoriasis Area and Severity Index; PSS: Psoriasis Symptoms Scale; PSSI: Psoriasis Scalp Severity Index; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; sPGA: Static Physician's Global Assessment; UE: Unerwünschtes Ereignis

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

Studie	Interventionsarm	Vergleichsarm	*gegebenenfalls weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika zum Beispiel Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase et cetera*
OptIMMize-1 (M19-977)	Teil 1: Risankizumab 150 mg s.c. in Woche 0, 4 und danach alle 12 Wochen (Woche 16, 28 und 40) Teil 2, Periode A (RCT): Risankizumab gewichtsbasiert[a] 55 mg oder 150 mg s.c. in Woche 0 und 4 Teil 2, Periode B: Risankizumab gewichtsbasiert[a] 55 mg oder 150 mg s.c. alle 12 Wochen (Woche 16, 28 und 40) Teil 2, Periode C (Erneute Behandlung bei Auftreten eines Krankheitsschubes): Risankizumab gewichtsbasiert[a] 55 mg oder 150 mg s.c. alle 12 Wochen (frühestens zu Woche 28 und spätestens zu Woche 52) Teile 3 und 4: Risankizumab gewichtsbasiert[a] 55 mg oder 150 mg s.c. in Woche 0, 4 und danach alle 12 Wochen (Woche 16, 28 und 40)	Teil 2, Periode A: Ustekinumab gewichtsbasiert[b] 0,75 mg/kg, 45 mg oder 90 mg s.c. in Woche 0 und 4	-
UltIMMa-1 (M16-008)	Risankizumab 150 mg s.c. in Woche 0, 4 und danach alle 12 Wochen (Woche 16, 28 und 40)	Ustekinumab gewichtsbasiert[c] 45 mg oder 90 mg s.c. in Woche 0, 4 und danach alle 12 Wochen (Woche 16, 28 und 40)	-
UltIMMa-2 (M15-995)	Risankizumab 150 mg s.c. in Woche 0, 4 und danach alle 12 Wochen (Woche 16, 28 und 40)	Ustekinumab gewichtsbasiert[c] 45 mg oder 90 mg s.c. in Woche 0, 4 und danach alle 12 Wochen (Woche 16, 28 und 40)	-

Studie	Interventionsarm	Vergleichsarm	*gegebenenfalls weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika zum Beispiel Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase et cetera*
a: Risankizumab-Dosierung nach Körpergewicht: < 40 kg: 55 mg; ≥ 40 kg: 150 mg b: Ustekinumab-Dosierung nach Körpergewicht: < 60 kg: 0,75 mg/kg; 60 bis < 100 kg: 45 mg; ≥ 100 kg: 90 mg c: Ustekinumab-Dosierung nach Körpergewicht: ≤ 100 kg: 45 mg; > 100 kg: 90 mg RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; s.c.: Subkutan			

Tabelle 4-19: Charakterisierung der Studienpopulationen: Demografische Charakteristika zu Baseline nach Behandlungsarm im Studienteil OptIMMize-1 Teil 2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population)

Merkmal	OptIMMize-1 Teil 2	
	Risankizumab	Ustekinumab
Gesamtpopulation	**N = 54**	**N = 28**
Alter, Jahre		
MW (SD)	14,7 (1,68)	14,6 (1,45)
Alter, n (%)		
12 – < 15 Jahre	22 (40,7)	14 (50,0)
15 – < 18 Jahre	32 (59,3)	14 (50,0)
Geschlecht, n (%)		
weiblich	31 (57,4)	15 (53,6)
männlich	23 (42,6)	13 (46,4)
Gewicht, kg		
MW (SD)	71,19 (22,00)	72,90 (23,26)
Gewicht, n (%)		
< 40 kg	2 (3,7)	1 (3,6)
≥ 40 kg	52 (96,3)	27 (96,4)
BMI, kg/m²		
MW (SD)	25,706 (6,55)	25,806 (7,66)
BMI, n (%)		
< 25 kg/m²	27 (50,0)	17 (60,7)
≥ 25 kg/m²	27 (50,0)	11 (39,3)
Ethnie, n (%)		
hispanisch oder latino	8 (14,8)	6 (21,4)
nicht hispanisch oder latino	46 (85,2)	22 (78,6)

Merkmal	OptIMMize-1 Teil 2	
	Risankizumab	Ustekinumab
Abstammung		
weiß	48 (88,9)	20 (71,4)
schwarz oder afroamerikanisch	3 (5,6)	1 (3,6)
asiatisch	2 (3,7)	6 (21,4)
amerikanischer oder alaskischer Ureinwohner	0 (0,0)	0 (0,0)
hawaiianischer Ureinwohner oder pazifischer Insulaner	0 (0,0)	0 (0,0)
mehrere	1 (1,9)	1 (3,6)
andere	0 (0,0)	0 (0,0)
Geografische Region		
Europa	40 (74,1)	17 (60,7)
Nordamerika	13 (24,1)	9 (32,1)
Andere	1 (1,9)	2 (7,1)

BMI: Body Mass Index; ITT: Intention-to-Treat; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten in der jeweiligen Kategorie; SD: Standardabweichung

Tabelle 4-20: Charakterisierung der Studienpopulationen: Demografische Charakteristika zu Baseline im Studienteil OptIMMize-1 Teil 4 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population)

Merkmal	OptIMMize-1 Teil 4
	Risankizumab
Gesamtpopulation	**N = 30**
Alter, Jahre	
MW (SD)	8,9 (1,76)
Alter, n (%)	
6 – < 9 Jahre	10 (33,3)
9 – < 12 Jahre	20 (66,7)
Geschlecht, n (%)	
weiblich	18 (60,0)
männlich	12 (40,0)
Gewicht, kg	
MW (SD)	32,33 (8,38)
Gewicht, n (%)	
≤ 40 kg	24 (80,0)
> 40 kg	6 (20,0)

Merkmal	OptIMMize-1 Teil 4
	Risankizumab
BMI, kg/m²	
MW (SD)	17,136 (2,89)
BMI, n (%)	
< 25 kg/m²	30 (100,0)
≥ 25 kg/m²	0 (0,0)
Ethnie, n (%)	
hispanisch oder latino	0 (0,0)
nicht hispanisch oder latino	30 (100,0)
Abstammung	
weiß	20 (66,7)
schwarz oder afroamerikanisch	2 (6,7)
asiatisch	7 (23,3)
amerikanischer oder alaskischer Ureinwohner	1 (3,3)
hawaiianischer Ureinwohner oder pazifischer Insulaner	0 (0,0)
mehrere	0 (0,0)
Geografische Region	
Europa	15 (50,0)
Nordamerika	12 (40,0)
Andere	3 (10,0)

BMI: Body Mass Index; ITT: Intention-to-Treat; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten in der jeweiligen Kategorie; SD: Standardabweichung

Tabelle 4-21: Charakterisierung der Studienpopulationen: Krankheitsspezifische Charakteristika zu Baseline nach Behandlungsarm im Studienteil OptIMMize-1 Teil 2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population)

Merkmal	OptIMMize-1 Teil 2	
	Risankizumab	Ustekinumab
Gesamtpopulation	**N = 54**	**N = 28**
Dauer der Erkrankung (in Jahren)		
MW (SD)	5,98 (3,67)	5,20 (3,24)
Baseline-PASI		
MW (SD)	16,39 (4,91)	16,55 (7,23)
Median	16,00	14,70

Merkmal	OptIMMize-1 Teil 2	
	Risankizumab	Ustekinumab
Baseline-sPGA, n (%)		
mild (2)	6 (11,1)	2 (7,1)
moderat (3)	42 (77,8)	25 (89,3)
schwer (4)	6 (11,1)	1 (3,6)
Baseline-BSA		
MW (SD)	22,56 (14,55)	22,44 (15,16)
Baseline-CDLQI	N = 52	N = 27
MW (SD)	10,4 (6,55)	9,6 (8,04)
Baseline-Juckreiz-NRS	N = 49	N = 27
MW (SD)	5,9 (2,91)	4,7 (3,06)
Baseline-Juckreiz-NRS, n (%)		
< 4	12 (24,5)	13 (48,1)
≥ 4	37 (75,5)	14 (51,9)
fehlend	5	1
Bekannte PsA, n (%)		
ja (diagnostiziert oder im Verdacht)	0 (0,0)	0 (0,0)
nein	54 (100,0)	28 (100,0)

BSA: Körperoberfläche; CDLQI: Children's Dermatology Life Quality Index; ITT: Intention-to-Treat; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten in der jeweiligen Kategorie; NRS: Numeric Rating Scale; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; PsA: Psoriasis-Arthritis; SD: Standardabweichung; sPGA: Static Physician's Global Assessment

Tabelle 4-22: Charakterisierung der Studienpopulationen: Krankheitsspezifische Charakteristika zu Baseline im Studienteil OptIMMize-1 Teil 4 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population)

Merkmal	OptIMMize-1 Teil 4
	Risankizumab
Gesamtpopulation	**N = 30**
Dauer der Erkrankung (in Jahren)	
MW (SD)	3,62 (2,36)
Baseline-PASI	
MW (SD)	18,59 (9,21)
Median	14,70

Merkmal	OptIMMize-1 Teil 4
	Risankizumab
Baseline-sPGA, n (%)	
mild (2)	3 (10,0)
moderat (3)	23 (76,7)
schwer (4)	4 (13,3)
Baseline-BSA	
MW (SD)	27,27 (22,07)
Bekannte PsA, n (%)	
ja (diagnostiziert oder im Verdacht)	0 (0,0)
nein	30 (100,0)

BSA: Körperoberfläche ; ITT: Intention-to-Treat; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten in der jeweiligen Kategorie; MW: Mittelwert; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; PsA: Psoriasis-Arthritis; SD: Standardabweichung; sPGA: Static Physician's Global Assessment

Tabelle 4-23: Charakterisierung der Studienpopulation: Medizinische Vorgeschichte zu Baseline nach Behandlungsarm im Studienteil OptIMMize-1 Teil 2 (Gesamt) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population)

Merkmal	OptIMMize-1 Teil 2	
	Risankizumab	Ustekinumab
Gesamtpopulation	**N = 54**	**N = 28**
Biologikatherapie, n (%)		
ja	2 (3,7)	1 (3,6)
nein	52 (96,3)	27 (96,4)
Systemtherapienaiv, n (%)		
ja	16 (29,6)	4 (14,3)
nein	38 (70,4)	24 (85,7)

ITT: Intention-to-Treat; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten in der jeweiligen Kategorie

Tabelle 4-24: Charakterisierung der Studienpopulation: Medizinische Vorgeschichte zu Baseline im Studienteil OptIMMize-1 Teil 4 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population)

Merkmal	**OptIMMize-1 Teil 4**
	Risankizumab
Gesamtpopulation	**N = 30**
Biologikatherapie, n (%)	
ja	1 (3,3)
nein	29 (96,7)
Systemtherapienaiv, n (%)	
ja	6 (20,0)
nein	24 (80,0)
ITT: Intention-to-Treat; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten in der jeweiligen Kategorie	

Tabelle 4-25: Patientendisposition nach Behandlungsarm im Studienteil OptIMMize-1 Teil 2 (Gesamt) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population)

Gesamtpopulation	**OptIMMize-1 Teil 2**	
	Risankizumab	**Ustekinumab**
	N = 54	**N = 28**
Randomisiert, n (%)	54 (100,0)	28 (100,0)
Studienmedikation erhalten, n (%)	54 (100,0)	28 (100,0)
Studienabbruch, n (%)	1[a] (1,9)	0 (0,0)
Lost to follow up	1 (1,9)	0 (0,0)
Studie abgeschlossen, n (%)	53 (98,1)	28 (100)
a: Der Studienabbruch erfolgte während Periode A. ITT: Intention-to-Treat; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten in der jeweiligen Kategorie		

Tabelle 4-26: Patientendisposition im Studienteil OptIMMize-1 Teil 4 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population)

Gesamtpopulation	OptIMMize-1 Teil 4
	Risankizumab
	N = 30
Randomisiert, n (%)	30 (100,0)
Studienmedikation erhalten, n (%)	30 (100,0)
Studienabbruch, n (%)	3 (10,0)
Lost to follow up	1 (3,3)
Einwilligung zurückgezogen	1 (3,3)
Sonstige Gründe	1 (3,3)
Studie abgeschlossen, n (%)	27 (90,0)
ITT: Intention-to-Treat; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten in der jeweiligen Kategorie	

Tabelle 4-27: Charakterisierung der Studienpopulationen: Demografische Charakteristika zu Baseline nach Behandlungsarm in den RCT UltIMMa-1 und UltIMMa-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population)

Merkmal	UltIMMa-1		UltIMMa-2	
	Risankizumab	Ustekinumab	Risankizumab	Ustekinumab
Gesamtpopulation	**N = 304**	**N = 100**	**N = 294**	**N = 99**
Alter, Jahre				
MW (SD)	48,29 (13,39)	46,52 (13,42)	46,17 (13,68)	48,57 (14,81)
Alter, n (%)				
< 40 Jahre	86 (28,3)	34 (34,0)	105 (35,7)	30 (30,3)
≥ 40 – < 65 Jahre	182 (59,9)	54 (54,0)	161 (54,8)	52 (52,5)
≥ 65 Jahre	36 (11,8)	12 (12,0)	28 (9,5)	17 (17,2)
Geschlecht, n (%)				
weiblich	92 (30,3)	30 (30,0)	91 (31,0)	33 (33,3)
männlich	212 (69,7)	70 (70,0)	203 (69,0)	66 (66,7)
Gewicht, kg				
MW (SD)	87,81 (22,90)	88,89 (22,88)	92,20 (21,73)	91,85 (21,44)
Gewicht, n (%)				
≤ 100 kg	226 (74,3)	74 (74,0)	203 (69,0)	69 (69,7)
> 100 kg	78 (25,7)	26 (26,0)	91 (31,0)	30 (30,3)
BMI, kg/m²				
MW (SD)	29,88 (6,90)	29,82 (6,89)	31,12 (7,05)	30,95 (6,76)

Merkmal	UltIMMa-1		UltIMMa-2	
	Risankizumab	Ustekinumab	Risankizumab	Ustekinumab
BMI, n (%)				
< 25 kg/m²	81 (26,6)	27 (27,0)	57 (19,4)	19 (19,2)
≥ 25 – < 30 kg/m²	85 (28,0)	32 (32,0)	85 (28,9)	32 (32,3)
≥ 30 kg/m²	138 (45,4)	41 (41,0)	152 (51,7)	48 (48,5)
Ethnie, n (%)				
weiß	200 (65,8)	74 (74,0)	255 (86,7)	91 (91,9)
nicht weiß	104 (34,2)	26 (26,0)	39 (13,3)	8 (8,1)
Geografische Region				
USA	121 (39,8)	44 (44,0)	133 (45,2)	43 (43,4)
Asien	65 (21,4)	17 (17,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
andere	118 (38,8)	39 (39,0)	161 (54,8)	56 (56,6)
Raucherstatus, n (%)				
Raucher	96 (31,6)	31 (31,0)	110 (37,4)	28 (28,3)
Ex-Raucher oder Nichtraucher	208 (68,4)	69 (69,0)	184 (62,6)	71 (71,7)
Patienten im Teilanwendungsgebiet B	**N = 100**	**N = 34**	**N = 90**	**N = 36**
Alter, Jahre				
MW (SD)	49,55 (11,49)	47,03 (13,62)	45,08 (12,39)	47,00 (14,07)
Alter, n (%)				
< 40 Jahre	22 (22,0)	12 (35,3)	34 (37,8)	10 (27,8)
≥ 40 – < 65 Jahre	70 (70,0)	19 (55,9)	51 (56,7)	21 (58,3)
≥ 65 Jahre	8 (8,0)	3 (8,8)	5 (5,6)	5 (13,9)
Geschlecht, n (%)				
weiblich	28 (28,0)	9 (26,5)	32 (35,6)	11 (30,6)
männlich	72 (72,0)	25 (73,5)	58 (64,4)	25 (69,4)
Gewicht, kg				
MW (SD)	84,14 (21,29)	82,77 (17,93)	90,97 (21,10)	86,59 (21,84)
Gewicht, n (%)				
≤ 100 kg	81 (81,0)	28 (82,4)	67 (74,4)	27 (75,0)
> 100 kg	19 (19,0)	6 (17,6)	23 (25,6)	9 (25,0)
BMI, kg/m²				
MW (SD)	28,92 (6,61)	27,25 (5,11)	30,38 (6,65)	28,97 (6,79)
BMI, n (%)				
< 25 kg/m²	32 (32,0)	13 (38,2)	22 (24,4)	13 (36,1)
≥ 25 – < 30 kg/m²	29 (29,0)	12 (35,3)	27 (30,0)	11 (30,6)
≥ 30 kg/m²	39 (39,0)	9 (26,5)	41 (45,6)	12 (33,3)

Merkmal	UltIMMa-1		UltIMMa-2	
	Risankizumab	Ustekinumab	Risankizumab	Ustekinumab
Ethnie, n (%)				
weiß	62 (62,0)	21 (61,8)	83 (92,2)	35 (97,2)
nicht weiß	38 (38,0)	13 (38,2)	7 (7,8)	1 (2,8)
Geografische Region, n (%)				
USA	26 (26,0)	7 (20,6)	19 (21,1)	9 (25,0)
Asien	31 (31,0)	10 (29,4)	0 (0,0)	0 (0,0)
andere	43 (43,0)	17 (50,0)	71 (78,9)	27 (75,0)
Raucherstatus, n (%)				
Raucher	35 (35,0)	13 (38,2)	41 (45,6)	16 (44,4)
Ex-Raucher oder Nichtraucher	65 (65,0)	21 (61,8)	49 (54,4)	20 (55,6)

BMI: Body Mass Index; ITT: Intention-to-Treat; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten in der jeweiligen Kategorie; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung

Tabelle 4-28: Charakterisierung der Studienpopulation: Krankheitsspezifische Charakteristika zu Baseline nach Behandlungsarm in den RCT UltIMMa-1 und UltIMMa-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population)

Merkmal	UltIMMa-1		UltIMMa-2	
	Risankizumab	Ustekinumab	Risankizumab	Ustekinumab
Gesamtpopulation	**N = 304**	**N = 100**	**N = 294**	**N = 99**
Dauer der Erkrankung (in Jahren)[a]				
MW (SD)	17,96 (13,02)	16,67 (10,68)	18,22 (12,08)	17,98 (11,70)
Baseline-PASI				
MW (SD)	20,63 (7,68)	20,08 (6,84)	20,54 (7,83)	18,21 (5,86)
Median	18,05	18,05	18,50	16,40
Baseline-sPGA, n (%)				
Moderat (3)	256 (84,2)	85 (85,0)	228 (77,6)	81 (81,8)
Schwer (4)	48 (15,8)	15 (15,0)	66 (22,4)	18 (18,2)
Baseline-BSA				
MW (SD)	26,17 (15,35)	25,21 (14,70)[d]	26,22 (15,94)	20,88 (12,07)
Baseline-DLQI				
MW (SD)	12,99 (7,00)	13,63 (7,26)[c]	13,53 (7,43)[c]	11,73 (6,57)[c]

Merkmal	UltIMMa-1		UltIMMa-2	
	Risankizumab	Ustekinumab	Risankizumab	Ustekinumab
Baseline-DLQI, n (%)				
≤ 10	131 (43,1)	39 (39,0)	110 (37,4)	45 (45,5)
> 10	173 (56,9)	60 (60,0)	183 (62,2)	53 (53,5)
fehlend	0 (0,0)	1 (1,0)	1 (0,3)	1 (1,0)
Bekannte PsA, n (%)				
ja (diagnostiziert oder im Verdacht)	85 (28,0)	23 (23,0)	74 (25,2)	27 (27,3)
nein	219 (72,0)	77 (77,0)	220 (74,8)	72 (72,7)
Nagelpsoriasis, n (%)				
ja (NAPSI > 0)	184 (60,5)	56 (56,0)	185 (62,9)	59 (59,6)
nein	110 (36,2)	41 (41,0)	100 (34,0)	37 (37,4)
fehlend	10 (3,3)	3 (3,0)	9 (3,1)	3 (3,0)
Palmoplantare Psoriasis, n (%)				
ja (PPASI > 0)	99 (32,6)	20 (20,0)	90 (30,6)	31 (31,3)
nein	200 (65,8)	79 (79,0)	198 (67,3)	66 (66,7)
fehlend	5 (1,6)	1 (1,0)	6 (2,0)	2 (2,0)
Kopfhautpsoriasis, n (%)				
ja (PSSI > 0)	276 (90,8)	91 (91,0)	262 (89,1)	85 (85,9)
nein	23 (7,6)	8 (8,0)	26 (8,8)	12 (12,1)
fehlend	5 (1,6)	1 (1,0)	6 (2,0)	2 (2,0)
Patienten im Teilanwendungsgebiet B	**N = 100**	**N = 34**	**N = 90**	**N = 36**
Dauer der Erkrankung (in Jahren)[1]				
MW (SD)	19,18 (12,24)	16,64 (9,45)	20,57 (11,20)	21,74 (12,60)
Baseline-PASI				
MW (SD)	22,49 (9,09)	21,90 (8,14)	21,47 (7,76)	18,44 (6,93)
Median	19,65	19,40	19,70	16,10
Baseline-PASI, n (%)				
< Median[b] (19,40)	46 (46,0)	17 (50,0)	41 (45,6)	25 (69,4)
≥ Median[b] (19,40)	54 (54,0)	17 (50,0)	49 (54,4)	11 (30,6)
Baseline-sPGA, n (%)				
moderat (3)	80 (80,0)	27 (79,4)	69 (76,7)	32 (88,9)
schwer (4)	20 (20,0)	7 (20,6)	21 (23,3)	4 (11,1)
Baseline-BSA				
MW (SD)	29,51 (18,02)	30,67 (18,92)	28,49 (16,49)	21,75 (14,09)
Baseline-DLQI				
MW (SD)	12,17 (6,59)	12,64 (6,99)[c]	13,72 (7,69)	11,51 (6,31)[c]

Merkmal	UltIMMa-1		UltIMMa-2	
	Risankizumab	Ustekinumab	Risankizumab	Ustekinumab
Baseline-DLQI, n (%)				
≤ 10	42 (42,0)	13 (38,2)	34 (37,8)	16 (44,4)
> 10	58 (58,0)	20 (58,8)	56 (62,2)	19 (52,8)
fehlend	0 (0,0)	1 (2,9)	0 (0,0)	1 (2,8)
Bekannte PsA, n (%)				
ja (diagnostiziert oder im Verdacht)	35 (35,0)	7 (20,6)	24 (26,7)	8 (22,2)
nein	65 (65,0)	27 (79,4)	66 (73,3)	28 (77,8)
Nagelpsoriasis, n (%)				
ja (NAPSI > 0)	68 (68,0)	25 (73,5)	50 (55,6)	22 (61,1)
nein	30 (30,0)	8 (23,5)	39 (43,3)	13 (36,1)
fehlend	2 (2,0)	1 (2,9)	1 (1,1)	1 (2,8)
Palmoplantare Psoriasis, n (%)				
ja (PPASI > 0)	36 (36,0)	11 (32,4)	32 (35,6)	13 (36,1)
nein	63 (63,0)	22 (64,7)	58 (64,4)	22 (61,1)
fehlend	1 (1,0)	1 (2,9)	0 (0,0)	1 (2,8)
Kopfhautpsoriasis, n (%)				
ja (PSSI > 0)	91 (91,0)	29 (85,3)	80 (88,9)	28 (77,8)
nein	8 (8,0)	4 (11,8)	10 (11,1)	7 (19,4)
fehlend	1 (1,0)	1 (2,9)	0 (0,0)	1 (2,8)

a: Dauer der Erkrankung: (Datum der ersten Dosis Studienmedikation – Datum der Diagnose)/365,25

b: Median von UltIMMa-1 und UltIMMa-2 (gepoolt und nur aus der relevanten Teilpopulation B)

c: Studienpopulation N = 99 (UltIMMa-1)/N = 293 und N = 98 (UltIMMa-2) und Teilpopulation: N = 33 (UltIMMa-1)/N = 35 (UltIMMa-2)

d: N = 99

BSA: Körperoberfläche ; DLQI: Dermatology Life Quality Index; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten in der jeweiligen Kategorie; NAPSI: Nail Psoriasis Severity Index; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; PPASI: Palmoplantar Psoriasis Area and Severity Index; PsA: Psoriasis-Arthritis; PSSI: Psoriasis Scalp Severity Index; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; sPGA: Static Physician's Global Assessment

Tabelle 4-29: Charakterisierung der Studienpopulation: Medizinische Vorgeschichte zu Baseline nach Behandlungsarm in den RCT UltIMMa-1 und UltIMMa-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population)

Merkmal	UltIMMa-1		UltIMMa-2	
	Risankizumab	Ustekinumab	Risankizumab	Ustekinumab
Gesamtpopulation	**N = 304**	**N = 100**	**N = 294**	**N = 99**
Vorbehandlung mit, n (%)				
topischer Therapie	63 (20,7)	25 (25,0)	28 (9,5)	10 (10,1)
Phototherapie/ Photochemotherapie	151 (49,7)	43 (43,0)	83 (28,2)	31 (31,3)
nicht biologischer systemischer Therapie	153 (50,3)	49 (49,0)	143 (48,6)	53 (53,5)
Biologikatherapie	104 (34,2)	30 (30,0)	118 (40,1)	43 (43,3)
TNF-Antagonist	67 (22,0)	19 (19,0)	67 (22,8)	24 (24,2)
Naiv, n (%)				
zu systemischer Therapie	94 (30,9)	34 (34,0)	98 (33,3)	26 (26,3)
zu allen Therapien (außer topischen Therapien)	47 (15,5)	21 (21,0)	75 (25,5)	16 (16,2)
Anzahl vorangegangener Therapien, n (%)				
1	177 (58,2)	60 (60,0)	185 (62,9)	58 (58,6)
2	92 (30,3)	31 (31,0)	76 (25,9)	29 (29,3)
≥ 3	35 (11,5)	9 (9,0)	33 (11,2)	12 (12,1)
Patienten im Teilanwendungsgebiet B	**N = 100**	**N = 34**	**N = 90**	**N = 36**
Vorbehandlung mit, n (%)				
topischer Therapie	30 (30,0)	12 (35,3)	8 (8,9)	3 (8,3)
Phototherapie/ Photochemotherapie	55 (55,0)	17 (50,0)	41 (45,6)	20 (55,6)
nicht biologischer systemischer Therapie	63 (63,0)	20 (58,8)	63 (70,0)	26 (72,2)
Biologikatherapie	51 (51,0)	15 (44,1)	47 (52,2)	16 (44,4)
TNF-Antagonist	39 (39,0)	15 (44,1)	36 (40,0)	11 (30,6)
Naiv, n (%)				
zu systemischer Therapie	10 (10,0)	5 (14,7)	11 (12,2)	2 (5,6)
zu allen Therapien (außer topischen Therapien)	4 (4,0)	2 (5,9)	8 (8,9)	1 (2,8)

Merkmal	UltIMMa-1		UltIMMa-2	
	Risankizumab	Ustekinumab	Risankizumab	Ustekinumab
Anzahl vorangegangener Therapien, n (%)				
1	41 (41,0)	14 (41,2)	33 (36,7)	12 (33,3)
2	39 (39,0)	14 (41,2)	35 (38,9)	16 (44,4)
≥ 3	20 (20,0)	6 (17,6)	22 (24,4)	8 (22,2)
ITT: Intention-to-Treat; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten in der jeweiligen Kategorie; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; TNF: Tumornekrosefaktor				

Tabelle 4-30: Patientendisposition nach Behandlungsarm in den RCT UltIMMa-1 und UltIMMa-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population)

Merkmal	UltIMMa-1		UltIMMa-2	
	Risankizumab	Ustekinumab	Risankizumab	Ustekinumab
Gesamtpopulation	**N = 304**	**N = 100**	**N = 294**	**N = 99**
Randomisiert, n (%)	304 (100,0)	100 (100,0)	294 (100,0)	99 (100,0)
Studienmedikation erhalten, n (%)	304 (100,0)	100 (100,0)	294 (100,0)	99 (100,0)
Abbruch der Studienmedikation in Studienteil A, n (%)	6 (2,0)	1 (1,0)	2 (0,7)	4 (4,0)
UE	2 (0,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Lost to follow up	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (0,7)	2 (2,0)
Einwilligung zurückgezogen	3 (1,0)	1 (1,0)	0 (0,0)	1 (1,0)
Andere	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,0)
Studienteil A abgeschlossen (16 Wochen), n (%)	299 (98,4)	99 (99,0)	292 (99,3)	96 (97,0)
Studienabbruch in Studienteil A, n (%)	5 (1,6)	1 (1,0)	2 (0,7)	3 (3,0)
UE	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Lost to follow up	0 (0,0)	1 (1,0)	2 (0,7)	2 (2,0)
Einwilligung zurückgezogen	3 (1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Andere Gründe	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,0)
Abbruch der Studienmedikation in Studienteil B, n (%)	5 (1,6)	4 (4,0)	11 (3,7)	3 (3,0)
UE	0 (0,0)	2 (2,0)	2 (0,7)	2 (2,0)
Lost to follow up	2 (0,7)	0 (0,0)	5 (1,7)	0 (0,0)

Merkmal	UltIMMa-1		UltIMMa-2	
	Risankizumab	Ustekinumab	Risankizumab	Ustekinumab
Einwilligung zurückgezogen	3 (1,0)	1 (1,0)	3 (1,0)	1 (1,0)
Andere Gründe	0 (0,0)	1 (1,0)	1 (0,3)	0 (0,0)
Studie abgeschlossen (Studienteil B, bis Woche 52), n (%)	289 (95,1)	94 (94,0)	278 (94,6)	90 (90,9)
Studienabbruch in Studienteil B, n (%)	8 (2,6)	5 (5,0)	13 (4,4)	4 (4,0)
UE	1 (0,3)	2 (2,0)	1 (0,3)	1 (1,0)
Lost to follow up	5 (1,6)	2 (2,0)	7 (2,4)	1 (1,0)
Einwilligung zurückgezogen	2 (0,7)	1 (1,0)	4 (1,4)	2 (2,0)
Andere Gründe	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,3)	0 (0,0)
Patienten im Teilanwendungsgebiet B	**N = 100**	**N = 34**	**N = 90**	**N = 36**
Randomisiert, n (%)	100 (100,0)	34 (100,0)	90 (100,0)	36 (100,0)
Studienmedikation erhalten, n (%)	100 (100,0)	34 (100,0)	90 (100,0)	36 (100,0)
Abbruch der Studienmedikation in Studienteil A, n (%)	1 (1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (5,6)
UE	1 (1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Lost to follow up	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (2,8)
Einwilligung zurückgezogen	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (2,8)
Studienteil A abgeschlossen (16 Wochen), n (%)	100 (100,0)	34 (100,0)	90 (100,0)	35 (97,2)
Studienabbruch in Studienteil A, n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (2,8)
Lost to follow up	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (2,8)
Abbruch der Studienmedikation in Studienteil B, n (%)	3 (3,0)	2 (5,9)	1 (1,1)	4 (11,1)
UE	0 (0,0)	1 (2,9)	0 (0,0)	1 (2,8)
Lost to follow up	1 (1,0)	0 (0,0)	1 (1,1)	0 (0,0)
Einwilligung zurückgezogen	1 (1,0)	1 (2,9)	0 (0,0)	1 (2,8)
Andere Gründe	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (2,8)
Studie abgeschlossen (Studienteil B, bis Woche 52), n (%)	98 (98,0)	31 (91,2)	88 (97,8)	32 (88,9)

Merkmal	UltIMMa-1		UltIMMa-2	
	Risankizumab	Ustekinumab	Risankizumab	Ustekinumab
Studienabbruch in Studienteil B, n (%)	2 (2,0)	3 (8,8)	2 (2,2)	3 (8,3)
UE	1 (1,0)	1 (2,9)	0 (0,0)	0 (0,0)
Lost to follow up	1 (1,0)	1 (2,9)	2 (2,2)	1 (2,8)
Einwilligung zurückgezogen	0 (0,0)	1 (2,9)	0 (0,0)	2 (5,6)
ITT: Intention-to-Treat; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten in der jeweiligen Kategorie; UE: Unerwünschtes Ereignis				

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.

Machen Sie Angaben zu verabreichten Folgetherapien nach Abbruch der Studienmedikation (bei onkologischen Fragestellungen zusätzlich auch separate Angaben zur ersten Folgetherapie).

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 (das heißt 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.

Sofern Informationen zu den eingeschlossenen Studien im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Studiendesign

OptIMMize-1

Die Studie OptIMMize-1 ist eine multizentrische Studie mit dem Ziel, die Pharmakokinetik, Sicherheit und Wirksamkeit von Risankizumab bei Patienten ab einem Alter von 6 bis unter 18 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer Psoriasis zu untersuchen. Die Studie umfasst vier Teile, von denen Teil 2 einen 16-wöchigen randomisierten, doppelblinden Vergleich gegenüber Ustekinumab umfasst.

Teil 1 der Studie OptIMMize-1 ist eine offene, einarmige Untersuchung zur Bewertung von Risankizumab (150 mg) bei Jugendlichen im Alter von 12 bis unter 18 Jahren mit schwerer Psoriasis. Die Patienten wurden insgesamt 40 Wochen lang behandelt und anschließend nach 20 Wochen erneut kontaktiert, falls sie nicht in die Verlängerungsstudie OptIMMize-2 eingeschlossen wurden. Insgesamt wurden in Teil 1 zwölf Patienten eingeschlossen.

In Teil 2 der Studie OptIMMize-1 erfolgte ein randomisierter, Endpunkterheber-verblindeter Vergleich zwischen Risankizumab (gewichtsbasiert: < 40 kg: 55 mg; ≥ 40 kg: 150 mg) und Ustekinumab (gewichtsbasiert: < 60 kg: 0,75 mg/kg; 60 bis < 100 kg: 45 mg; ≥ 100 kg: 90 mg) bei Jugendlichen im Alter von 12 bis unter 18 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer Psoriasis für die ersten 16 Wochen. Anschließend wurden Patienten, die auf die Behandlung mit Risankizumab unzureichend angesprochen haben (sPGA ≥ 2) oder zuvor Ustekinumab erhalten hatten, bis Woche 40 weiter mit Risankizumab behandelt. Patienten, die auf die Behandlung mit Risankizumab angesprochen hatten (sPGA 0 oder 1), wurden im Verhältnis 1:1 neu randomisiert und erhielten entweder weiterhin Risankizumab oder keine Behandlung bis Woche 40. Im Fall eines Krankheitsschubs (sPGA ≥ 3) wurden Patienten im behandlungsfreien Arm 16 Wochen lang mit Risankizumab nachbehandelt. In jedem Fall erfolgte 20 Wochen nach Gabe der letzten Dosis der Studienmedikation ein erneuter Kontakt, falls die Patienten nicht in die Verlängerungsstudie OptIMMize-2 eingeschlossen wurden. Insgesamt wurden 82 Patienten in Teil 2 der Studie OptIMMize-1 in einem Verhältnis von 2:1 randomisiert (Risankizumab: N = 54; Ustekinumab: N = 28). Es erhielten im Risankizumab-Arm 54 Patienten mindestens eine Dosis des Studienmedikaments, während im Ustekinumab-Arm 28 Patienten mindestens eine Dosis Ustekinumab erhielten. Eine grafische Darstellung des Studiendesigns findet sich in Abbildung 4 und eine Übersicht der Disposition in Tabelle 4-25.

Teil 3 der Studie OptIMMize-1 ist eine offene, einarmige Untersuchung zur Bewertung von Risankizumab (gewichtsbasiert: < 40 kg: 55 mg; ≥ 40 kg: 150 mg) bei Kindern im Alter von 6 bis unter 12 Jahren mit schwerer Psoriasis. Die Patienten wurden insgesamt 40 Wochen lang behandelt und anschließend nach 20 Wochen erneut kontaktiert, falls sie nicht in die Verlängerungsstudie OptIMMize-2 eingeschlossen wurden. Der Studienteil diente unter anderem der Dosisfindung für Teil 4. In Teil 3 der Studie OptIMMize-1 wurden 13 Patienten eingeschlossen.

Teil 4 der Studie OptIMMize-1 ist ebenfalls eine offene, einarmige Untersuchung zur Bewertung von Risankizumab (gewichtsbasiert: < 40 kg: 55 mg; ≥ 40 kg: 150 mg) bei Kindern im Alter von 6 bis unter 12 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer Psoriasis. Die Patienten wurden insgesamt 40 Wochen lang behandelt und anschließend nach 20 Wochen erneut kontaktiert, falls sie nicht in die Verlängerungsstudie OptIMMize-2 eingeschlossen wurden. In Teil 4 der Studie OptIMMize-1 wurden 30 Patienten eingeschlossen. Alle 30 Patienten erhielten mindestens eine Dosis des Studienmedikaments. Eine grafische Darstellung des Studiendesigns findet sich in Abbildung 5 und eine Übersicht der Disposition in Tabelle 4-26.

Als koprimäre Endpunkte wurden das Erreichen des PASI 75 in Woche 16, definiert als eine 75 %ige Verbesserung des PASI, und das Erreichen eines sPGA von 0 oder 1 in Woche 16 festgelegt.

Die dargestellten Patientencharakteristika sowie Analyse der Wirksamkeit basiert für alle Studienteile auf der ITT-Population. Diese umfasst alle randomisierten Patienten. Die Zuordnung auf die Studienarme erfolgte gemäß Randomisierung. Die Analyse der UE basiert auf der Safety-Population (Safety Analysis Set, SAF). Diese umfasst alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten. Die Zuordnung auf die Studienarme erfolgte nach dem tatsächlich verabreichten Medikament.

Für den Evidenztransfer und damit für die Nutzenbewertung sind primär die Studienteile 2 und 4 relevant, da diese die größten Patientenkohorten für die Altersgruppen der Jugendlichen von 12 bis unter 18 Jahren bzw. der Kinder von 6 bis unter 12 Jahren umfassen und somit die beste verfügbare Evidenz darstellen. Darüber hinaus bilden die Studienteile 2 und 4 das vorliegende Anwendungsgebiet der Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Psoriasis vollständig ab, während die Studienteile 1 und 3 ausschließlich Patienten mit schwerer Psoriasis umfassen. Demografische und krankheitsbeschreibende Charakteristika, sowie ausgewählte Ergebnisse der Studienteile 1 und 3 sind in Anhang 4G abgelegt.

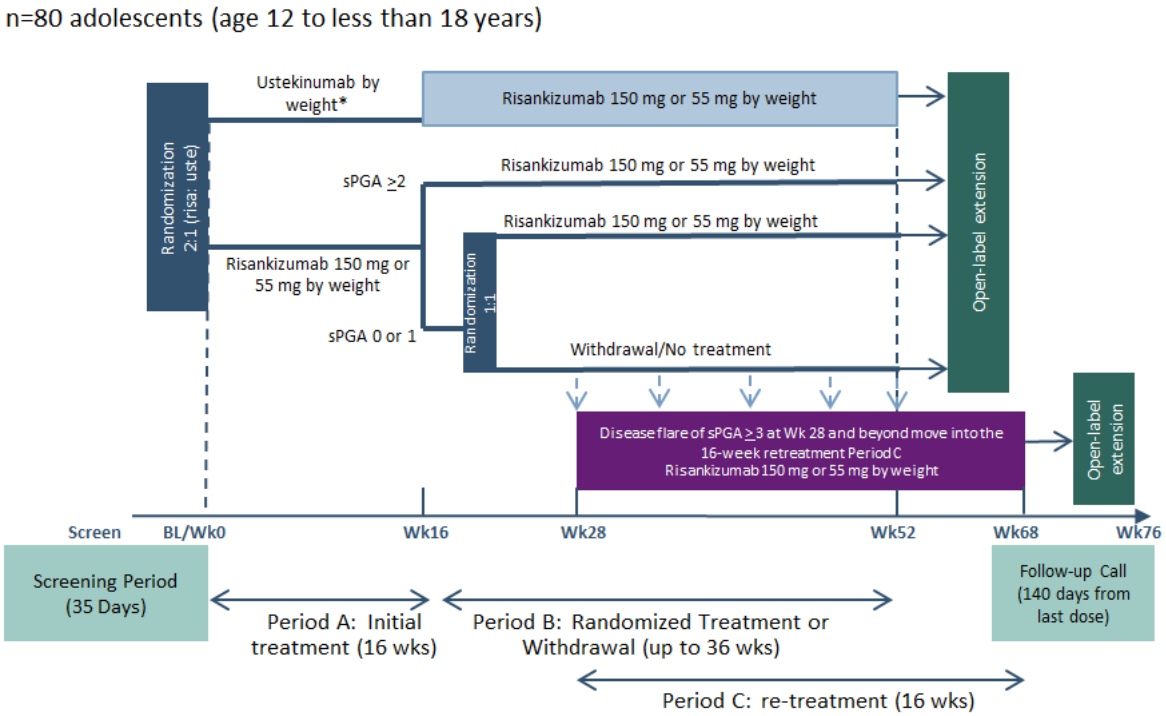


Abbildung 4: Studiendesign der Studie OptIMMize-1 Teil 2
BL: Baseline; sPGA: Static Physician's Global Assessment; n: Anzahl der Patienten; Wk: Woche
Quelle: Studienprotokoll der Studie OptIMMize-1 (mit geplanten Patientenzahlen) (67)

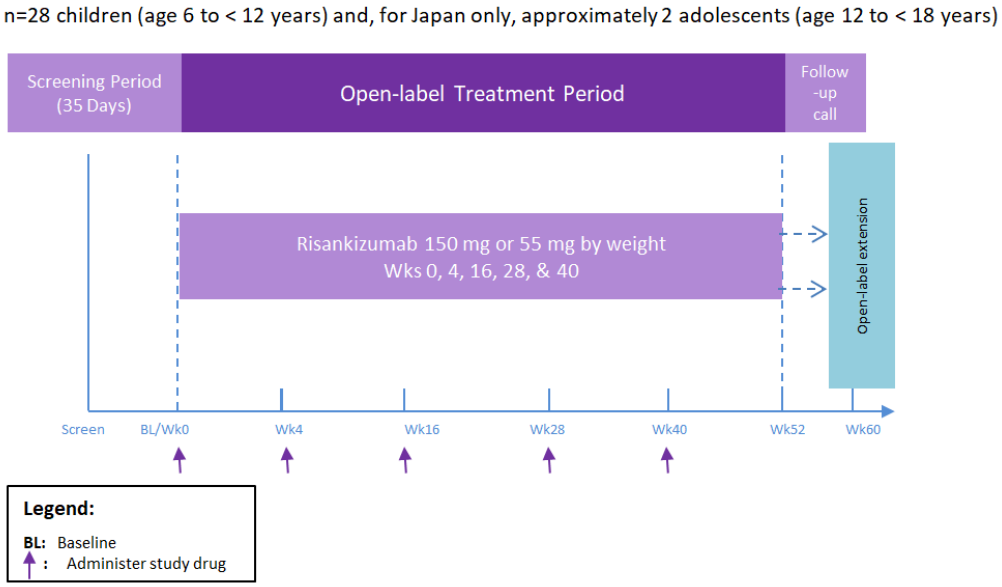


Abbildung 5: Studiendesign der Studie OptIMMize-1 Teil 4
BL: Baseline; n: Anzahl der Patienten; sPGA: Static Physician's Global Assessment; Wk: Woche
Quelle: Studienprotokoll der Studie OptIMMize-1 (mit geplanten Patientenzahlen) (67)

Entsprechend den Ein- und Ausschlusskriterien der Studiensuche zur Studiendauer im vorliegenden Anwendungsgebiet wird die Studie OptIMMize-1 aufgrund der zu kurzen Dauer des randomisierten, kontrollierten Studienteils formal ausgeschlossen. Allerdings stellen die Daten der Studie OptIMMize-1 die beste verfügbare Evidenz für Kinder und Jugendliche im Anwendungsgebiet dar. Daher werden im Folgenden die Studienergebnisse ergänzend dargestellt, um im Rahmen des Evidenztransfers die Vergleichbarkeit zu den Studienergebnissen der Studien UltIMMa-1 und UltIMMa-2 zu belegen.

UltIMMa-1 und UltIMMa-2

Die Studien UltIMMa-1 und UltIMMa-2 werden für den Zweck eines Evidenztransfers dargestellt. Bei UltIMMa-1 und UltIMMa-2 handelt es sich um randomisierte, doppelblinde, multizentrische Replikationsstudien der Phase III, die die Sicherheit und Wirksamkeit von Risankizumab (150 mg) im Vergleich zu Placebo oder Ustekinumab (45 bzw. 90 mg in Abhängigkeit vom Patientengewicht) untersuchen. Die Studien wurden bei erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer chronischer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie oder Phototherapie sowie für eine Therapie mit Ustekinumab (entsprechend der lokalen Fachinformation) geeignet sind, durchgeführt. In die Studien wurden Patienten mit einer mittelschweren bis schweren chronischen Plaque-Psoriasis eingeschlossen, d. h., wenn sie einen PASI ≥ 12 aufwiesen, das Ausmaß des Hautbefalls (BSA) ≥ 10 % betrug und die Gesamtbeurteilung bzw. globale Einschätzung des Arztes zur Schwere der Erkrankung (sPGA) ≥ 3 war. Patienten konnten auch eine PsA aufweisen.

Insgesamt wurden 506 Patienten in der Studie UltIMMa-1 in einem Verhältnis von 3:1:1 in die drei Behandlungsarme randomisiert (Risankizumab: N = 304; Ustekinumab: N = 100; Placebo: N = 102). Es erhielten im Risankizumab-Arm 304 Patienten mindestens eine Dosis des

Studienmedikaments, während im Ustekinumab-Arm 100 Patienten mindestens eine Dosis Ustekinumab, und im Placebo-Arm 102 Patienten Placebo erhielten (siehe Abbildung 23). In der UltIMMa-2-Studie wurden 491 Patienten ebenfalls in einem Verhältnis von 3:1:1 in die drei Behandlungsarme randomisiert (Risankizumab: N = 294; Ustekinumab: N = 99; Placebo: N = 98). Es erhielten im Risankizumab-Arm 294 Patienten mindestens eine Dosis des Studienmedikaments, während im Ustekinumab-Arm 99 Patienten mindestens eine Dosis Ustekinumab, und im Placebo-Arm 98 Patienten Placebo erhielten (siehe Abbildung 25). Die Dauer der Studien betrug insgesamt 52 Wochen. Als koprimäre Endpunkte waren der Anteil an Patienten, die von Baseline bis zu Woche 16 eine 90 %ige Verbesserung des PASI erreichten (PASI 90) und in Woche 16 einen sPGA von 0 oder 1 hatten, definiert. Patienten im Placebo-Arm erhielten ab Woche 16 Risankizumab. Eine grafische Darstellung des Studiendesigns findet sich in Abbildung 6.

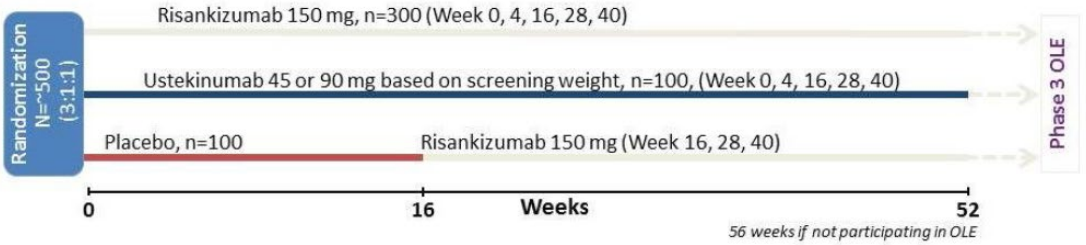


Abbildung 6: Studiendesign der Studien UltIMMa-1 und UltIMMa-2
n: Anzahl der Patienten; OLE: Offene Verlängerungsstudie
Quelle: Studienprotokolle der Studien UltIMMa-1 und UltIMMa-2 (mit geplanten Patientenzahlen) (68, 69)

Relevante Teilpopulation der Studien UltIMMa-1 und UltIMMa-2

Eine der Vorrausetzung für den Evidenztransfer ist das Vorliegen eines Zusatznutzens in der Population der Erwachsenen (siehe Abschnitt 4.4.2). Im Verfahren zur Nutzenbewertung von Risankizumab bei erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Psoriasis wurde vom G-BA ein Zusatznutzen für Patienten im Teilanwendungsgebiet B (Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die auf eine systemische Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben) festgestellt, basierend auf den Ergebnissen einer Teilpopulation der Studien UltIMMa-1 und UltIMMa-2 (49).

Die relevante Teilpopulation umfasst ausschließlich Patienten, die dem vom G-BA im Verfahren zur Nutzenbewertung von Risankizumab bei Erwachsenen mit mittelschwerer bis schwerer Psoriasis definierten Teilanwendungsgebiet B entsprechen.

Die dargestellten Patientencharakteristika sowie Analyse der Wirksamkeit basieren auf der ITT-Population. Diese umfasst alle randomisierten Patienten. Die Zuordnung auf die Studienarme erfolgte gemäß Randomisierung. Die Analyse der UE basiert auf der Safety-Population (SAF). Diese umfasst alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten. Die Zuordnung auf die Studienarme erfolgte nach dem tatsächlich verabreichten Medikament.

Wie aus Tabelle 4-27, Tabelle 4-28 und Tabelle 4-29 ersichtlich ist, waren die Patienten in der relevanten Teilpopulation jeweils in beiden Behandlungsarmen sowohl in der Studie UltIMMa-1 also auch in der Studie UltIMMa-2 hinsichtlich Demografie sowie krankheitsspezifischer Patientencharakteristika ausgeglichen.

Für die Studien UltIMMa-1 und UltIMMa-2 werden im vorliegenden Dossier ausgewählte Ergebnisse der Metaanalyse der beiden Studien präsentiert, welche vom G-BA im Verfahren zur Nutzenbewertung von Risankizumab bei Erwachsenen mit mittelschwerer bis schwerer Psoriasis (Vorgangsnummer: 2019-06-01-D-453) als geeignet bewertet wurde (49). Die in diesem Dossier dargestellte Auswahl beschränkt sich auf diejenigen Daten, die einen Vergleich mit den Studienergebnissen der Studie OptIMMize-1 ermöglichen, um den bereits im genannten Verfahren für die Population der Erwachsenen festgestellten Zusatznutzen auf die der Kinder und Jugendlichen zu übertragen. Die vollständigen Ergebnisse der Studien UltIMMa-1 und UltIMMa-2 sind den Unterlagen der genannten Nutzenbewertung zu entnehmen (57).

Charakterisierung der Studienpopulationen

OptIMMize-1 Teil 2

Bezüglich der demografischen Charakteristika der Patienten waren die beiden Behandlungsarme vergleichbar. Das durchschnittliche Alter lag im Risankizumab-Arm bei 14,7 Jahren und im Ustekinumab-Arm bei 14,6 Jahren. 59,3 % bzw. 50,0 % der eingeschlossenen Patienten waren im Alter von 15 bis unter 18 Jahren. Im Risankizumab-Arm lag der Anteil an weiblichen Patienten bei 57,4 % und im Ustekinumab-Arm bei 53,6 %. Das durchschnittliche Gewicht lag bei 71,19 kg bzw. 72,90 kg. 96,3 % bzw. 96,4 % der eingeschlossenen Patienten hatten ein Gewicht von mindestens 40 kg. Der größte Anteil der Patienten in dieser Studie war weiß (88,9 % im Risankizumab-Arm und 71,4 % im Ustekinumab-Arm). 74,1 % (Risankizumab) bzw. 60,7 % (Ustekinumab) der Patienten kamen aus Europa. 24,1 % (Risankizumab) bzw. 32,1 % (Ustekinumab) der Patienten kamen aus Nordamerika und der Rest kam jeweils aus anderen Ländern.

Auch hinsichtlich der krankheitsspezifischen Merkmale waren die Behandlungsarme vergleichbar. Die durchschnittliche Erkrankungsdauer war zwischen den Behandlungsgruppen vergleichbar (5,98 Jahre bzw. 5,20 Jahre). Der mittlere PASI zu Studienbeginn betrug im Risankizumab-Arm 16,39 und im Ustekinumab-Arm 16,55. Der Anteil der Patienten mit einem sPGA von 4 (schwer) betrug im Risankizumab-Arm 11,1 % und im Ustekinumab-Arm 3,6 %. Einen sPGA von 3 (moderat) hatten im Risankizumab-Arm 77,8 % und im Ustekinumab-Arm 89,3 % der Patienten; der Rest der Patienten wurde mit einem Schweregrad von 2 (mild) eingeschätzt. Die mittlere BSA zu Studienbeginn betrug im Risankizumab-Arm 22,56 % und im Ustekinumab-Arm 22,44 %. Der mittlere CDLQI lag zu Studienbeginn im Risankizumab-Arm bei 10,4 und im Ustekinumab-Arm bei 9,6 und war somit vergleichbar. Die mittlere Juckreiz-NRS betrug im Risankizumab-Arm 5,9 und im Ustekinumab-Arm 4,7. Der Anteil der Patienten mit einer Juckreiz-NRS von ≥ 4 betrug im Risankizumab-Arm 75,5 % und im Ustekinumab-Arm 51,9 %; der Rest der Patienten wurde mit einem Juckreiz-NRS von < 4

eingeschätzt. Keiner der Patienten im Risankizumab- und Ustekinumab-Arm wies zu Studienbeginn eine PsA (diagnostiziert oder im Verdacht) auf.

Auch hinsichtlich der medizinischen Vorgeschichte waren die Behandlungsgruppen vergleichbar. 96,3 % (Risankizumab-Arm) bzw. 96,4 % (Ustekinumab-Arm) der Patienten hatten bisher keine Vorbehandlung mit mindestens einem Biologikum. 29,6 % der Patienten im Risankizumab-Arm bzw. 14,3 % der Patienten im Ustekinumab-Arm waren systemtherapienaiv.

OptIMMize-1 Teil 4

Das durchschnittliche Alter lag im Risankizumab-Arm bei 8,9 Jahren. 33,3 % der eingeschlossenen Patienten waren im Alter von 6 bis unter 9 Jahren, der Rest der Patienten war im Alter von 9 bis unter 12 Jahren. Im Risankizumab-Arm lag der Anteil an weiblichen Patienten bei 60,0 %. Das durchschnittliche Gewicht lag bei 32,33 kg. 20,0 % der eingeschlossenen Patienten hatten ein Gewicht von über 40 kg. Der größte Anteil der Patienten war in dieser Studie weiß (66,7 % im Risankizumab-Arm). Die Hälfte (50,0 %) der Patienten kamen aus Europa. 40,0 % der Patienten kamen aus Nordamerika und der Rest kam jeweils aus anderen Ländern.

Die durchschnittliche Erkrankungsdauer lag im Risankizumab-Arm bei 3,62 Jahren. Der mittlere PASI zu Studienbeginn betrug im Risankizumab-Arm 18,59. Der Anteil der Patienten mit einem sPGA von 4 (schwer) betrug im Risankizumab-Arm 13,3 %. Einen sPGA von 3 (moderat) hatten im Risankizumab-Arm 76,7 % der Patienten; der Rest der Patienten wurde mit einem Schweregrad von 2 (mild) eingeschätzt. Die mittlere BSA zu Studienbeginn betrug im Risankizumab-Arm 27,27 %. Keiner der Patienten im Risankizumab-Arm wies zu Studienbeginn eine PsA (diagnostiziert oder im Verdacht) auf.

96,7 % der Patienten im Risankizumab-Arm hatten bisher keine Vorbehandlung mit einem Biologikum und 20,0 % der Patienten im Risankizumab-Arm waren systemtherapienaiv.

UltIMMa-1

Bezüglich der demografischen Charakteristika der Patienten waren die beiden Behandlungsarme vergleichbar. Das durchschnittliche Alter lag zwischen 47,03 und 49,55 Jahren. Im Risankizumab-Arm lag der Anteil an Frauen bei 28,0 % und im Ustekinumab-Arm bei 26,5 %. Das durchschnittliche Gewicht lag zwischen 82,77 kg und 84,14 kg. 81,0 % bzw. 82,4 % der eingeschlossenen Patienten hatten ein Gewicht von unter 100 kg. Der größte Anteil der Patienten war in dieser Studie weiß (62,0 % im Risankizumab-Arm und 61,8 % im Ustekinumab-Arm). Circa 30 % der Patienten kamen aus Asien, 26,0 % (Risankizumab) bzw. 20,6 % (Ustekinumab) der Patienten kamen aus den USA und der Rest kam jeweils aus anderen Ländern (Australien, Europa oder Kanada). Der Anteil der Raucher lag im Risankizumab-Arm bei 35,0 % und im Ustekinumab-Arm bei 38,2 %.

Auch hinsichtlich der krankheitsspezifischen Merkmale waren die Behandlungsarme vergleichbar. Die durchschnittliche Erkrankungsdauer war zwischen den Behandlungsgruppen vergleichbar (16,64 versus 19,18 Jahre). Der mittlere PASI zu Studienbeginn betrug im

Risankizumab-Arm 22,49 und im Ustekinumab-Arm 21,90. Der Anteil der Patienten mit einem sPGA von 4 (schwer) betrug in beiden Behandlungsarmen etwa 20 %, der Rest der Patienten wurde mit einem Schweregrad von 3 (moderat) eingeschätzt. Der mittlere DLQI lag zu Studienbeginn im Risankizumab-Arm bei 12,17 und im Ustekinumab-Arm bei 12,64 und war somit vergleichbar. Der Anteil der Patienten mit unter zehn Punkten im DLQI war zwischen den Behandlungsarmen vergleichbar (42,0 % versus 38,2 %). 35 % der Patienten im Risankizumab-Arm und 20,6 % der Patienten im Ustekinumab-Arm wiesen zu Studienbeginn eine PsA (diagnostiziert oder im Verdacht) auf. Der Anteil der Patienten zu Studienbeginn mit Nagelpsoriasis (68,0 % versus 73,5 %), mit palmoplantarer Psoriasis (36,0 % versus 32,4 %) und Kopfhautpsoriasis (91,0 % versus 85,3 %) war zwischen den Behandlungsarmen Risankizumab und Ustekinumab ähnlich.

Im Hinblick auf die medizinische Vorgeschichte waren die Behandlungsgruppen vergleichbar. 30,0 % versus 35,3 % der Patienten waren topisch vorbehandelt und 50,0 % versus 55,0 % der Patienten hatten schon einmal eine Phototherapie bzw. eine Photochemotherapie erhalten. 58,8 % versus 63,0 % der Patienten waren mit mindestens einer nicht biologischen systemischen Therapie vorbehandelt. 44,1 % versus 51,0 % der Patienten hatten eine Vorbehandlung mit mindestens einem Biologikum und 39,0 % (Risankizumab-Arm) und 44,1 % (Ustekinumab-Arm) hatten eine Vorbehandlung mit einem TNF-Antagonisten. 10,0 % versus 14,7 % der Patienten waren systemtherapienaiv und 4,0 % versus 5,9 % der Patienten therapienaiv (außer zu topischen Therapien). Circa 20 % der Patienten hatten drei oder mehr vorangegangene Therapien (20,0 % im Risankizumab-Arm und 17,6 % der Patienten im Ustekinumab-Arm).

UltIMMa-2

In der Studie UltIMMa-2 waren die Patienten hinsichtlich der demografischen Charakteristika ebenfalls vergleichbar. So betrug das mittlere Alter im Risankizumab-Arm 45,08 Jahre und im Ustekinumab-Arm 47,00 Jahre. Der Anteil an weiblichen Patienten war im Ustekinumab-Arm 30,6 % und im Risankizumab-Arm 35,6 %. Das durchschnittliche Gewicht lag zwischen 86,59 kg im Ustekinumab-Arm und 90,97 kg im Risankizumab-Arm. Der Anteil der Patienten mit einem Gewicht von unter 100 kg lag bei ca. 75,0 %. Über 90 % der Patienten waren in dieser Studie weiß (92,2 % im Risankizumab-Arm und 97,2 % im Ustekinumab-Arm). 21,1 % der Patienten im Risankizumab-Arm und 25,0 % im Ustekinumab-Arm kamen aus den USA, der Rest der Patienten kam aus Europa, Kanada oder Mexiko. Der Anteil der Raucher lag im Risankizumab-Arm bei 45,6 % und im Ustekinumab-Arm bei 44,4 %.

Hinsichtlich der krankheitsspezifischen Merkmale waren die Behandlungsarme ebenso vergleichbar. So lag die durchschnittliche Erkrankungsdauer bei 20,57 Jahren im Risankizumab-Arm und bei 21,74 Jahren im Ustekinumab-Arm. Der mittlere PASI zu Studienbeginn betrug im Risankizumab-Arm 21,47 und im Ustekinumab-Arm 18,44. Der Anteil der Patienten mit einem sPGA von 4 (schwer) betrug im Risankizumab-Arm 23,3 % und im Ustekinumab-Arm 11,1 %, der Rest der Patienten wurde jeweils mit einem Schweregrad von 3 (moderat) eingeschätzt. Der mittlere DLQI lag zu Studienbeginn im Risankizumab-Arm bei 13,72 und im Ustekinumab-Arm bei 11,51. Der Anteil der Patienten mit unter zehn Punkten

im DLQI war im Ustekinumab-Arm etwas höher als im Risankizumab-Arm, aber dennoch vergleichbar (37,8 % versus 44,4 %). 26,7 % der Patienten im Risankizumab-Arm und 22,2 % der Patienten im Ustekinumab-Arm wiesen zu Studienbeginn eine PsA (diagnostiziert oder im Verdacht) auf. Der Anteil der Patienten zu Studienbeginn mit Nagelpsoriasis (55,6 % versus 61,1 %), mit palmoplantarer Psoriasis (35,6 % versus 36,1 %) und Kopfhautpsoriasis (88,9 % versus 77,8 %) war zwischen den Behandlungsarmen Risankizumab und Ustekinumab ähnlich.

Auch hinsichtlich der medizinischen Vorgeschichte waren die Behandlungsgruppen vergleichbar. Circa 9 % der Patienten (8,9 % im Risankizumab-Arm und 8,3 % im Ustekinumab-Arm) erhielten bereits eine topische Therapie, 45,6 % versus 55,6 % der Patienten eine Photo- bzw. eine Photochemotherapie und 70,0 % versus 72,2 % eine nicht biologische systemische Therapie. Zwischen 44,4 % und 52,2 % der Patienten hatte eine Vorbehandlung mit mindestens einem Biologikum. 40,0 % der Patienten im Risankizumab-Arm und 30,6 % im Ustekinumab-Arm hatten eine Vorbehandlung mit einem TNF-Antagonisten. 12,2 % der Patienten im Risankizumab-Arm und 5,6 % im Ustekinumab-Arm waren systemtherapienaiv. 8,9 % der Patienten im Risankizumab-Arm und 2,8 % der Patienten im Ustekinumab-Arm waren therapienaiv (außer zu topischen Therapien). Der Anteil der Patienten mit drei oder mehr vorangegangenen Therapien war im Risankizumab-Arm 24,4 % und im Ustekinumab-Arm 22,2 % und war somit vergleichbar.

UltIMMa-1 und UltIMMa-2

Die beiden eingeschlossenen Studien UltIMMa-1 und UltIMMa-2 sind identisch in Bezug auf Ein- und Ausschlusskriterien sowie Studiendesign und analytische Auswertung der Ergebnisse. Die jeweils betrachtete Teilpopulation in den einzelnen Studien ist auch bezüglich ihrer demografischen und krankheitsspezifischen Charakteristika sowie der medizinischen Vorgeschichte vergleichbar und kann somit in einer Metaanalyse, wie in Abschnitt 4.2.5.3 beschrieben, zusammengefasst werden. Dies stimmt mit der Einschätzung überein, welche vom G-BA im Verfahren zur Nutzenbewertung von Risankizumab bei Erwachsenen mit mittelschwerer bis schwerer Psoriasis (Vorgangsnummer: 2019-06-01-D-453) vorgenommen wurde (36, 49).

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

OptIMMize-1

Die Übertragbarkeit der Ergebnisse der pädiatrischen Studie OptIMMize-1 auf den deutschen Versorgungskontext ist aus mehreren Gründen gegeben:

Die Studie OptIMMize-1 wurde ausschließlich in Industrieländern, u. a. an deutschen Studienzentren, durchgeführt. Über alle Studienteile hinweg bestand die Studienpopulation überwiegend aus weißen Studienteilnehmern (Teile 1 und 2: 78,7 %; Teile 3 und 4: 69,8 %) (70).

Die in der Studie angewandten Diagnose- und Behandlungsempfehlungen entsprechen den Empfehlungen der deutschen Leitlinie. Die Dosierung und Verabreichung von Risankizumab und Ustekinumab erfolgte zulassungskonform (67).

Ein Vergleich der Patientencharakteristika der Studie OptIMMize-1 mit Real-World-Daten aus Deutschland (Sticherling et al., (71, 72)) zeigt zudem keine relevanten Unterschiede (siehe Tabelle 4-31). Alter und BMI waren vergleichbar, lediglich beim Geschlecht bestehen Unterschiede, die jedoch nicht als relevant angesehen werden. Auch die Krankheitsdauer war in der Studie OptIMMize-1 länger, was darauf zurückzuführen ist, dass dort ausschließlich Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Psoriasis eingeschlossen wurden, während die Real-World-Daten von Sticherling et al. Patienten aller Schweregrade umfassen.

Zusammenfassend ist davon auszugehen, dass die in den Studien beobachteten klinischen Effekte auch unter Alltagsbedingungen in der medizinischen Versorgung auftreten und die Studienergebnisse somit auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind. Gegenteilige Hinweise liegen nicht vor.

Tabelle 4-31: Vergleich der Populationen der Studie OptIMMize-1 mit Real-World-Daten aus Deutschland (Sticherling et al. 2022)

Merkmal	OptIMMize-1				Sticherling et al. (2019-2020, Deutschland)
	Teil 1	Teil 2	Teil 3	Teil 4	
Population	N = 12	N = 82	N = 13	N = 30	N = 462
Alter, Jahre					
MW (SD)	14,8 (2,22)	14,7 (1,60)	9,7 (1,55)	8,9 (1,76)	13,7 (2,9)
Gewicht, kg[a]					
MW (SD)	66,17 (13,656)	71,78 (22,307)	44,97 (14,612)	32,33 (8,375)	-
BMI, kg/m²					
MW (SD)	24,745 (4,8255)	25,740 (6,9048)	22,302 (7,2089)	17,136 (2,8928)	21,1 (2,7)
Geschlecht, %					
weiblich	58,3	56,1	69,2	60,0	42,4[b]
Ethnie, %[a]					
weiß	50,0	82,9	76,9	66,7	-
Dauer der Erkrankung, Jahre					
MW (SD)	6,62 (3,135)	5,72 (3,525)	3,39 (2,083)	3,62 (2,355)	1,9 (2,2)

a: Sofern verfügbar
b: Eigene Berechnung
BMI: Body Mass Index; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten; SD: Standardabweichung
Quellen: (70, 72)

Es gibt zusammenfassend keine Hinweise darauf, dass die Studienergebnisse nicht auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind.

UltIMMa-1 und UltIMMa-2

Die Ergebnisse der Erwachsenen-Studien UltIMMa-1 und UltIMMa-2 sind aus mehreren Gründen auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar:

Im Verfahren zur Nutzenbewertung von Risankizumab bei Erwachsenen wurde der Zusatznutzen auf Basis der zum Teilanwendungsgebiet B gehörenden Teilpopulation beider Studien abgeleitet. Dadurch kann sichergestellt werden, dass die eingeschlossenen Patienten auch unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus der Arzneimittel in Deutschland und des von der S3-Leitlinie empfohlenen Behandlungsalgorithmus eindeutig zum Teilanwendungsgebiet B zuzuordnen sind. Die gemäß Zulassung vorausgesetzten Vortherapien wurden in den Ein- und Ausschlusskriterien der für die Bewertung des Zusatznutzens definierten Teilpopulation berücksichtigt. Die Diagnose- und Behandlungskriterien entsprechen in den Studien den Empfehlungen der deutschen Leitlinie. Die Dosierung und Verabreichung von Risankizumab und Ustekinumab entspricht in beiden Studien ebenfalls den Vorgaben der jeweiligen Fachinformation.

Des Weiteren wurden beide Studien vorwiegend in Industrieländern durchgeführt; in Deutschland in sieben (UltIMMa-1) und vier (UltIMMa-2) Studienzentren. Insgesamt sind 77,3 % der Teilpopulation B weiß. Die Subgruppenanalysen nach Region deuten ebenfalls nicht auf eine fazitrelevante Effektmodifikation hin (siehe Abschnitt 4.3.1.3.2). Es liegen auch in der Literatur keine Hinweise auf pharmakokinetische Unterschiede in der Psoriasis-Therapie bei einzelnen Bevölkerungsgruppen vor, die die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf die deutsche Bevölkerung einschränken würde.

Die Teilpopulation im Teilanwendungsgebiet B und die Zielpopulation in Deutschland sind im Hinblick auf Alter, Gewicht, BMI, Raucherstatus und Dauer der Erkrankung im Wesentlichen strukturgleich, wie aus dem Abgleich der Patientencharakteristika der Teilpopulation mit denen des deutschen Psoriasis-Registers PsoBest hervorgeht (siehe Tabelle 4-32) (73, 74). Lediglich beim Geschlecht bestehen Unterschiede zwischen dem Register und der Studienpopulation, die jedoch nicht als relevant angesehen werden.

Tabelle 4-32: Vergleich der Studienpopulation im Teilanwendungsgebiet B mit der Population im deutschen Psoriasis-Register PsoBest

Merkmal	UltIMMa-1+2 (Teilpopulation B)	PsoBest	
		Augustin et al. (2008-2012)	Sorbe et al. (2007-2022)
Population	N = 260	N = 2.556	N = 17.310
Alter, Jahre			
MW (SD[a])	47,3 (12,54)	47,3	47,6 (14,8)
Gewicht, kg[a]			
MW (SD[a])	86,7 (21,04)	85,0	-
BMI, kg/m²			
MW (SD[a])	29,2 (6,52)	28,2	28,7 (6,0)

Merkmal	UltIMMa-1+2 (Teilpopulation B)	PsoBest	
		Augustin et al. (2008-2012)	Sorbe et al. (2007-2022)
Geschlecht, %			
weiblich	30,8	40,4	41,2
Ethnie, %[a]			
weiß	77,3	-	-
Raucherstatus, %[a]			
Raucher	40,4	44,8	-
Ex-Raucher oder Nichtraucher	59,6	55,2[b]	
Dauer der Erkrankung, Jahre			
MW (SD[a])	19,7 (11,63)	18,2	17,2 (14,6)

a: Sofern verfügbar
b: Eigene Berechnung
BMI: Body Mass Index; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten; SD: Standardabweichung
Quellen: (73, 74)

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der RCT auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4F. 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 4F.

Tabelle 4-33: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung: Patient	Verblindung: Behandelnde Personen	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
OptIMMize-1 Teil 2 (Periode A)	ja	ja	nein	nein	ja	nein[a]	niedrig

a: Die Studiendauer des Studienteils OptIMMize-1 Teil 2 (Periode A) betrug 16 Wochen. Im Zuge des Evidenztransfers müssen daher Endpunkte zu Woche 16 aus dem Studienteil OptIMMize-1 Teil 2 (Periode A) mit Endpunkten zu Woche 52 aus der gepoolten Analyse der Studien UltIMMa-1 und UltIMMa-2 verglichen werden.
RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-33 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Die Studie OptIMMize-1 umfasst einen randomisierten, teilverblindeten Studienteil (Studienteil 2 Periode A). Die Randomisierung der Studienteilnehmer in die Behandlungsarme Risankizumab oder Ustekinumab erfolgte mittels einer computergenerierten Randomisierungssequenz im Verhältnis 2:1. Die Zuteilung erfolgte jeweils durch ein interaktives Response Technologie System (Interactive Response Technology, IRT), wodurch die Verdeckung der Gruppenzuteilung gegeben war. Die Randomisierung war nicht stratifiziert. Die endpunkterhebenden Personen der Endpunkte zur Wirksamkeit waren über die gesamte Studiendauer verblindet. Endpunkte wurden gemäß dem Studienprotokoll berichtet, daher kann von einer ergebnisunabhängigen Berichtserstattung ausgegangen werden.

Die Dauer des Studienteils OptIMMize-1 Teil 2 (Periode A) betrug 16 Wochen. Im Zuge des Evidenztransfers müssen daher Endpunkte zu Woche 16 aus dem Studienteil OptIMMize-1 Teil 2 (Periode A) mit Endpunkten zu Woche 52 aus der gepoolten Analyse der Studien UltIMMa-1 und UltIMMa-2 verglichen werden.

Der Studienteil OptIMMize-1 Teil 2 dient zur Bewertung der Ähnlichkeit des Ansprechens zwischen Erwachsenen und Kindern und Jugendlichen im Zuge eines Evidenztransfers. Die Durchführung eines Evidenztransfers ist generell mit Unsicherheiten behaftet und führt zu einer Verminderung der Aussagensicherheit. Dies wird in der abschließenden Bewertung der Aussagekraft der Nachweise (Abschnitt 4.4.1) berücksichtigt. Für den Evidenztransfer sind die vorliegenden Daten trotz der hier genannten verzerrenden Aspekte jedoch ausreichend geeignet. Daher wird das Verzerrungspotenzial des Studienteils als niedrig bewertet.

Die weiteren Studienteile der Studie OptIMMize-1 sind einarmig und daher als grundsätzlich verzerrt zu betrachten. Von einer ausführlichen Beschreibung des Verzerrungspotenzials (einschließlich Anhang 4F) wird daher abgesehen.

Im Verfahren zur Nutzenbewertung von Risankizumab bei Erwachsenen mit mittelschwerer bis schwerer Psoriasis (Vorgangsnummer: 2019-06-01-D-453) bewertete der G-BA die Ergebnissicherheit in den RCT UltIMMa-1 und UltIMMa-2 als hoch (49). Aus diesem Grund wird im vorliegenden Dossier auf die erneute Darstellung des Verzerrungspotenzials in den RCT UltIMMa-1 und UltIMMa-2 verzichtet.

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.

Sofern ein Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens beruht, im EU-Dossier hinterlegt ist und dieser Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-34: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Mortalität**	**Morbidität**		**Gesundheitsbezogene Lebensqualität**	**Verträglichkeit[b]**
	Todesfälle	PASI	Juckreiz[a]	(C)DLQI	
UltIMMa-1	ja	ja	ja	ja	ja
UltIMMa-2	ja	ja	ja	ja	ja
OptIMMize-1	ja	ja	ja	ja	ja

a: Bei Jugendlichen operationalisiert als NRS, bei Erwachsenen als PSS. PSS beinhaltet die Subskalen für Juckreiz, Schmerz, Rötung und Brennen. Im vorliegenden Dossier wird ausschließlich die PSS für Juckreiz betrachtet, da in der pädiatrischen Studie OptIMMize-1 nur für dieses Symptom ein vergleichbares Instrument (Juckreiz-NRS) eingesetzt wurde.

b: Für die Verträglichkeit wurden die UE, schweren UE, SUE und die UE, die zum Therapieabbruch führten herangezogen.

CDLQI: Children's Dermatology Life Quality Index; DLQI: Dermatology Life Quality Index; NRS: Numeric Rating Scale; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; PSS: Psoriasis Symptoms Scale; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis

4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst drei 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 Metaanalyse 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 inklusive Angaben zur Häufigkeit von und zum Umgang mit nicht oder nicht vollständig beobachteten Patienten (bei Verlaufs-beobachtungen 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 gegebenenfalls adjustiert wurde.

Unterschiedliche Beobachtungszeiten zwischen den Behandlungsgruppen sollen durch adäquate Analysen (zum Beispiel 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 sowie zum Anteil der zensierten Patienten 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 (zum Beispiel 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 (zum Beispiel als Symptomlast über die Zeit, geschätzt mittels MMRM-Analyse [falls aufgrund der Datenlage geeignet]).

Bei MMRM-Analysen handelt es sich um komplexe Auswertungen, die verschiedene Effekte schätzen können. Daher sollten Hypothesen zum Behandlungseffekt und die Modelle möglichst präspezifiziert und Abweichungen davon beschrieben und diskutiert werden. Es sollte beschrieben werden, welche Variable modelliert wird (der erhobene Wert selbst oder die Veränderung gegenüber dem Ausgangswert [change-from-baseline]). Auch sollte das jeweilige Auswertungsmodell exakt beschrieben werden (feste und zufällige Effekte, bei den entsprechenden Variablen auch die verwendete Skalierung beziehungsweise Merkmals-Kategorisierung, die Kovarianzstruktur und Interaktionsterme). Es muss erkenntlich sein, ob ein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zu einem festen Zeitpunkt oder als gemittelter Wert über mehrere Zeitpunkte (und welche) geschätzt wurde. Darüber hinaus muss erkenntlich sein, wie viele und welche Erhebungszeitpunkte in das MMRM eingehen (mit Angabe des im Modell verwendeten Variablennamen für die Zeitpunkte, zum Beispiel Visite). Es sollten Angaben zur Anzahl der in die MMRM Auswertung für den Effektschätzer eingegangenen Patientinnen und Patienten und dem Anteil der fehlenden Werte pro Arm und pro Erhebungszeitpunkte gemacht werden. Falls die Erhebungszeitpunkte ab Randomisierung nicht zu gleichen parallelen Zeitpunkten in beiden Studienarmen stattfanden, sondern zum Beispiel infolge von unterschiedlichen Therapieregimen/Therapiezyklendauern zeitlich versetzt stattfanden, kann dies die Validität der Analyse anhand des MMRM-Modell einschränken, welches möglichst parallele Messzeitpunkte voraussetzt. Daher sollten Angaben

dazu gemacht werden, wie die Erhebungszeitpunkte den Studienvisiten zugeordnet wurden und wie im Modell damit umgegangen wurde. Sensitivitätsanalysen sollten beschrieben und dargestellt werden.

Die Auswertung von Responderanalysen mittels klinischer Relevanzschwellen bei komplexen Skalen soll nach dem folgenden Vorgehen erfolgen:

1. Falls in einer Studie Responderanalysen unter Verwendung einer MID präspezifiziert sind und das Responsekriterium mindestens 15 % der Skalenspannweite des verwendeten Erhebungsinstruments entspricht, sind diese Responderanalysen für die Bewertung darzustellen.

2. Falls präspezifiziert Responsekriterien im Sinne einer MID unterhalb von 15 % der Skalenspannweite liegen, bestehen in diesen Fällen und solchen, in denen gar keine Responsekriterien präspezifiziert wurden, aber stattdessen Analysen kontinuierlicher Daten zur Verfügung stehen, verschiedene Möglichkeiten. Entweder können post hoc spezifizierte Analysen mit einem Responsekriterium von genau 15 % der Skalenspannweite dargestellt werden. Alternativ können Analysen der kontinuierlichen Daten dargestellt werden, für die Relevanzbewertung ist dabei auf ein allgemeines statistisches Maß in Form von standardisierten Mittelwertdifferenzen (SMDs, in Form von Hedges' g) zurückzugreifen. Dabei ist eine Irrelevanzschwelle als Intervall von -0,2 bis 0,2 zu verwenden: Liegt das zum Effektschätzer korrespondierende Konfidenzintervall vollständig außerhalb dieses Irrelevanzbereichs, wird davon ausgegangen, dass die Effektstärke nicht in einem sicher irrelevanten Bereich liegt. Dies soll gewährleisten, dass der Effekt hinreichend sicher mindestens als klein angesehen werden kann.

3. Liegen sowohl geeignete Responderanalysen (Responsekriterium präspezifiziert mindestens 15 % der Skalenspannweite oder post hoc genau 15 % der Skalenspannweite) als auch Analysen stetiger Daten vor, sind die Responderanalysen darzustellen.

Zu UE sind folgende Auswertungen vorzulegen:

1. Gesamtrate UE,

2. Gesamtrate schwerwiegender UE (SUE),

3. Gesamtrate der Abbrüche wegen UE,

4. Gesamtrate schwerer UE, sofern dies in der/den relevante/n Studie/n erhoben wurde (zum Beispiel gemäß CTCAE ≥ 3 und/oder einer anderen etablierten beziehungsweise validierten indikationsspezifischen Klassifikation).

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 SOCs und PT) jeweils nach folgenden Kriterien erfolgen:

- UE (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind
- Schwere UE (zum Beispiel 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.

Es ist zu beachten, dass bei der Berechnung der Häufigkeiten für die SOC alle PT, auch solche mit einer Häufigkeit unterhalb der vorzulegenden Grenzen, berücksichtigt werden.

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

Sofern bei der Erhebung unerwünschter Ereignisse erkrankungsbezogenen Ereignisse (zum Beispiel Progression, Exazerbation) berücksichtigt werden (diese Ereignisse also in die UE-Erhebung eingehen), sollen für die Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbruch wegen UE) 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, das heißt 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 beziehungsweise eines gesamten Datenschnitts kann verzichtet werden, wenn hierdurch kein wesentlicher Informationsgewinn gegenüber einem anderen Datenschnitt zu erwarten ist (zum Beispiel 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 (zum Beispiel Safety-Population) und definiert werden.

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Metaanalyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (zum Beispiel Patientengruppen) und methodischen (zum Beispiel Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Metaanalyse durchgeführt wurde oder warum eine Metaanalyse nicht durchgeführt wurde beziehungsweise warum einzelne Studien gegebenenfalls nicht in die Metaanalyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Metaanalyse geeignet sind, sollen

die Metaanalysen 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 (zum Beispiel 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.

Sofern Informationen zur Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

4.3.1.3.1.1 Todesfälle – RCT

Tabelle 4-35: Operationalisierung von Todesfällen

Studie	Operationalisierung
OptIMMize-1	**Todesfälle** Anzahl und Anteil der Patienten, die verstorben sind. Gemäß Studienprotokoll und SAP wurden für die vorliegende Nutzenbewertung tödlich verlaufende UE während der Behandlungsdauer und bis 140 Tage danach ausgewertet („treatment-emergent AEs leading to death“). Die Anzahl der Todesfälle wurde in der Safety-Population ausgewertet. Die Berechnung der 95 %-KI erfolgte mittels der exakten Mietinnen-Nurminen-Methode.
UltIMMa-1	**Todesfälle** Anzahl und Anteil der Patienten, die verstorben sind. Gemäß Studienprotokoll und SAP wurden für die vorliegende Nutzenbewertung tödlich verlaufende UE während der Behandlungsdauer und bis 105 Tage danach ausgewertet („treatment-emergent AEs leading to death“). Zusätzlich wurden alle Todesfälle berichtet, die im Zusammenhang mit oder auch unabhängig von UE aufgetreten sind und auch außerhalb des 105-Tage-Zeitfensters liegen können. Die Anzahl der Todesfälle wurde in der Safety-Population ausgewertet. Die statistische Analyse zur Ermittlung des RR, OR, RD und des p-Werts erfolgte mittels eines generalisierten linearen Modells.
UltIMMa-2	Analog zu UltIMMa-1

AE: Advers Event; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SAP: Statistischer Analyseplan; UE: Unerwünschtes Ereignis

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4F. 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 4F.

Tabelle 4-36: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Todesfälle in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
OptIMMize-1 Teil 2 (Periode A)	niedrig	ja	ja	ja	nein[a]	niedrig

a: Die Studiendauer des Studienteils OptIMMize-1 Teil 2 (Periode A) betrug 16 Wochen. Im Zuge des Evidenztransfers müssen daher Endpunkte zu Woche 16 aus dem Studienteil OptIMMize-1 Teil 2 (Periode A) mit Endpunkten zu Woche 52 aus der gepoolten Analyse der Studien UltIMMa-1 und UltIMMa-2 verglichen werden.

ITT: Intention-to-Treat; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-36 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Im Verfahren zur Nutzenbewertung von Risankizumab bei Erwachsenen mit mittelschwerer bis schwerer Psoriasis (Vorgangsnummer: 2019-06-01-D-453) bewertete der G-BA die Ergebnissicherheit als hoch (49). Auf eine erneute Darstellung des Verzerrungspotenzials der RCT UltIMMa-1 und UltIMMa-2 wird im vorliegenden Dossier verzichtet.

Die Auswertungen zur Mortalität erfolgten im Studienteil OptIMMize-1 Teil 2 (Periode A) ebenfalls anhand der Anzahl der Todesfälle, die im Zusammenhang mit oder auch unabhängig von UE aufgetreten sind. Die Auswertung erfolgte für die „Safety-Population“, also alle Patienten, für die die Einnahme von mindestens einer Dosis der Studienmedikation dokumentiert wurde. Das ITT-Prinzip wurde daher bei der Analyse adäquat umgesetzt. Die Erhebung der UE erfolgte durch den Prüfarzt. Dieser war nicht verblindet. Es bestehen keine Anhaltspunkte für eine ergebnisabhängige Berichterstattung.

Die Studiendauer des Studienteils OptIMMize-1 Teil 2 (Periode A) betrug 16 Wochen. Im Zuge des Evidenztransfers müssen daher die Ergebnisse zu Todesfällen zu Woche 16 aus dem Studienteil OptIMMize-1 Teil 2 (Periode A) mit Endpunkten zu Woche 52 aus der gepoolten Analyse der Studien UltIMMa-1 und UltIMMa-2 verglichen werden.

Das Verzerrungspotenzial für die Nutzung der Ergebnisse im Rahmen des Evidenztransfers wird insgesamt für den Studienteil OptIMMize-1 Teil 2 (Periode A) für den Endpunkt Todesfälle als niedrig eingestuft.

Die weiteren Studienteile der Studie OptIMMize-1 sind einarmig und daher als grundsätzlich verzerrt zu betrachten. Von einer ausführlichen Beschreibung des Verzerrungspotenzials (einschließlich Anhang 4F) wird daher abgesehen

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

Sofern Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Es traten in der relevanten Teilpopulation im Teilanwendungsgebiet B weder in der Studie UltIMMa-1 noch in der Studie UltIMMa-2 noch in der Studie OptIMMize-1 Todesfälle auf. Von einer tabellarischen Darstellung der Ergebnisse wird daher abgesehen.

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

Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist in Abschnitt 4.3.1.2.1 dargestellt.

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

4.3.1.3.1.2 Psoriasis Area and Severity Index (PASI) – RCT

Tabelle 4-37: Operationalisierung von Psoriasis Area and Severity Index (PASI)

Studie	Operationalisierung
OptIMMize-1	**PASI** In der ITT-Population für den Studienteil OptIMMize-1 Teil 2 (Periode A) wird der Anteil der Patienten mit einer PASI-Reduktion in Woche 16 getrennt nach PASI 75, PASI 90 und PASI 100 dargestellt. Die Berechnung der 95 %-KI erfolgte mittels der exakten Mietinnen-Nurminen-Methode. Fehlende Werte wurden durch Nichtansprechen (NRI-Analyse) ersetzt. In der ITT-Population für die Risankizumab-Arme der Studienteile OptIMMize-1 Teil 2 und Teil 4 wird der Anteil der Patienten mit einer PASI-Reduktion in Woche 52 getrennt nach PASI 75, PASI 90 und PASI 100 dargestellt. Weitere Ergebnisse zum PASI in den Studienteilen Teil 1 und Teil 3 finden sich in Anhang 4G.
UltIMMa-1	**PASI** Der Endpunkt PASI ist ein Instrument zur Beurteilung und Einstufung psoriatischer Hautveränderungen und deren Ansprechen auf eine Therapie. Der Körper wird dazu in die vier Bereiche Kopf, Rumpf, obere und untere Extremitäten unterteilt. Eine einzelne Bewertung auf einer fünfstufigen Skala von 0 (keine Beteiligung) bis 4 (sehr schwere Beteiligung) der jeweiligen Bereiche erfolgt jeweils nach Rötung, Induration und Schuppung. Dem prozentualen Befall der jeweiligen Bereiche wird ein numerischer Wert von 0 (keine Beteiligung) bis 6 (90 bis 100 %ige Beteiligung) zugeordnet. Der PASI kann Werte zwischen 0 und 72 annehmen, wobei ein höherer Wert ein schwereres Krankheitsbild anzeigt. Der PASI wurde gemäß Studienprotokoll zu folgenden Messzeitpunkten bestimmt: zu Screening, zu Studienbeginn, Woche 4, Woche 8, Woche 12, Woche 16, Woche 22, Woche 28, Woche 34, Woche 40, Woche 46 und zu Woche 52. Dargestellt wurde der Anteil der Patienten in der ITT-Population mit einer Reduktion des PASI in Woche 52 getrennt nach PASI 75, PASI 90 und PASI 100, wobei PASI 75, PASI 90 und PASI 100 für eine Verbesserung (Reduktion) des PASI im Vergleich zur Baseline von mindestens 75 %, 90 % bzw. 100 % steht. Beim Erreichen von PASI 100 sind keine Plaques mehr vorhanden und der Patient ist vollständig erscheinungsfrei. Die statistische Analyse erfolgte mittels eines generalisierten linearen Modells mit Behandlung und Stratifizierungsvariablen als Kovariablen (RR, OR, RD und p-Werte). Fehlende Daten wurden mittels NRI imputiert.
UltIMMa-2	Analog zu UltIMMa-1
ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; NRI: Non-Responder-Imputation; OR: Odds Ratio; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4F. 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 4F.

Tabelle 4-38: Bewertung des Verzerrungspotenzials für 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
OptIMMize-1 Teil 2 (Periode A)	niedrig	ja	ja	ja	nein[a]	niedrig

a: Die Studiendauer des Studienteils OptIMMize-1 Teil 2 (Periode A) betrug 16 Wochen. Im Zuge des Evidenztransfers müssen daher Endpunkte zu Woche 16 aus dem Studienteil OptIMMize-1 Teil 2 (Periode A) mit Endpunkten zu Woche 52 aus der gepoolten Analyse der Studien UltIMMa-1 und UltIMMa-2 verglichen werden.

ITT: Intention-to-Treat; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-38 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Die Auswertungen des PASI erfolgten im Studienteil OptIMMize-1 Teil 2 (Periode A) anhand der ITT-Population, d. h. anhand aller randomisierten Patienten. Die Zuordnung der Patienten zu den Behandlungsgruppen erfolgte für die Analyse entsprechend der Randomisierung. Das ITT-Prinzip wurde daher bei der Analyse adäquat umgesetzt. Die endpunkterhebenden Personen waren über die gesamte Studiendauer verblindet. Weiterhin bestehen keine Anhaltspunkte für eine ergebnisabhängige Berichterstattung.

Die Studiendauer des Studienteils OptIMMize-1 Teil 2 (Periode A) betrug 16 Wochen. Im Zuge des Evidenztransfers müssen daher die Ergebnisse des PASI zu Woche 16 aus dem Studienteil OptIMMize-1 Teil 2 (Periode A) mit Endpunkten zu Woche 52 aus der gepoolten Analyse der Studien UltIMMa-1 und UltIMMa-2 verglichen werden.

Das Verzerrungspotenzial für die Nutzung der Ergebnisse im Rahmen des Evidenztransfers wird insgesamt für den Studienteil OptIMMize-1 Teil 2 (Periode A) für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.

Die weiteren Studienteile der Studie OptIMMize-1 sind einarmig und daher als grundsätzlich verzerrt zu betrachten. Von einer ausführlichen Beschreibung des Verzerrungspotenzials (einschließlich Anhang 4F) wird daher abgesehen.

Im Verfahren zur Nutzenbewertung von Risankizumab bei Erwachsenen mit mittelschwerer bis schwerer Psoriasis (Vorgangsnummer: 2019-06-01-D-453) bewertete der G-BA die Ergebnissicherheit als hoch (49). Auf eine erneute Darstellung des Verzerrungspotenzials der RCT UltIMMa-1 und UltIMMa-2 wird im vorliegenden Dossier verzichtet.

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

Sofern Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

OptIMMize-1

Tabelle 4-39: Ergebnisse für PASI (75, 90, 100) zu Woche 16 aus dem Studienteil OptIMMize-1 Teil 2 (Periode A) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population)

Endpunkt	Risankizumab	Ustekinumab	Risankizumab vs. Ustekinumab
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RD[a] [95 %-KI][b]
Anteil der Patienten mit PASI 75 in Woche 16	46/54 (85,2)	24/28 (85,7)	-0,5 [-15,6; 18,4]
Anteil der Patienten mit PASI 90 in Woche 16	35/54 (64,8)	17/28 (60,7)	4,1 [-17,0; 26,2]
Anteil der Patienten mit PASI 100 in Woche 16	22/54 (40,7)	5/28 (17,9)	22,9 [1,4; 40,5]

a: Eine RD > 0 bedeutet einen Vorteil von Risankizumab ggü. Ustekinumab.

b: KI für die Differenz der Anteile (nach Miettinen-Nurminen)

ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; RD: Risikodifferenz

In der Studie OptIMMize-1 Teil 2 (Periode A) erreichten 85,2 % der Patienten unter Risankizumab und 85,7 % unter Ustekinumab einen PASI 75 nach Woche 16. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen lag bei -0,5 [-15,6; 18,4].

Einen PASI 90 erreichten 64,8 % der Patienten im Risankizumab-Arm und 60,7 % im Ustekinumab-Arm, mit einem Unterschied zwischen den Behandlungsarmen von 4,1 [-17,0; 26,2].

Unter Risankizumab erreichten 40,7 % der Patienten einen PASI 100 nach Woche 16, unter Ustekinumab lag der Anteil bei 17,9 %. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen lag bei 22,9 [1,4; 40,5].

Tabelle 4-40: Ergebnisse für PASI (75, 90, 100) zu Woche 52 in der Studie OptIMMize-1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population)

Endpunkt Studienteil	**Risankizumab** **Patienten mit Ereignis** **n/N (%)**
Anteil der Patienten mit PASI 75 in Woche 52	
OptIMMize-1 Teil 2	31/32 (96,9)
OptIMMize-1 Teil 4	26/30 (86,7)
Anteil der Patienten mit PASI 90 in Woche 52	
OptIMMize-1 Teil 2	27/32 (84,4)
OptIMMize-1 Teil 4	24/30 (80,0)
Anteil der Patienten mit PASI 100 in Woche 52	
OptIMMize-1 Teil 2	18/32 (56,3)
OptIMMize-1 Teil 4	19/30 (63,3)
ITT: Intention-to-Treat; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; PASI: Psoriasis Area and Severity Index	

In Woche 52 lag der Anteil der Patienten, die einen PASI 75 unter Risankizumab erreicht hatten, bei 96,9 % im Studienteil OptIMMize-1 Teil 2 und bei 86,7 % im Studienteil OptIMMize-1 Teil 4. 84,4 % der Patienten in Studienteil 2 bzw. 80,0 % in Studienteil 4 erreichten einen PASI 90, während ein PASI 100 bei 56,3 % bzw. 63,3 % erreicht wurde.

Um einen zeitlichen Überblick über die PASI-Responder zu erhalten, werden im Folgenden Verlaufskurven für PASI 75, PASI 90 und PASI 100 bis Woche 16 und Woche 52 dargestellt.

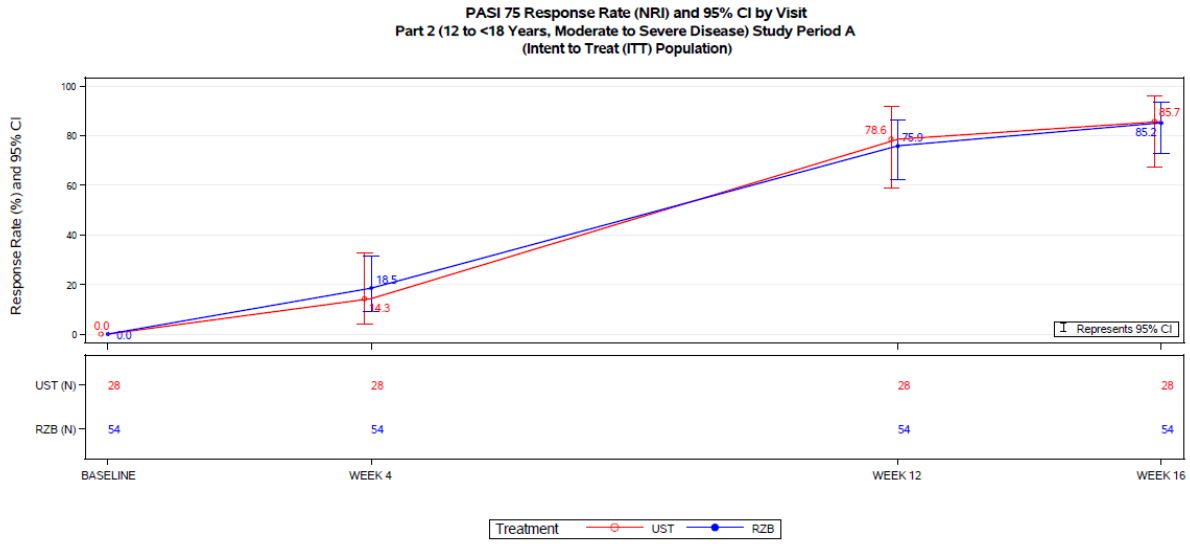


Abbildung 7: Verlaufskurve für PASI 75 (Responder) aus dem Studienteil OptIMMize-1 Teil 2 (Periode A) über 16 Wochen (ITT-Population); Risankizumab versus Ustekinumab

CI: Konfidenzintervall; ITT: Intention-to-Treat; NRI: Non-Responder-Imputation; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; RZB: Risankizumab; UST: Ustekinumab

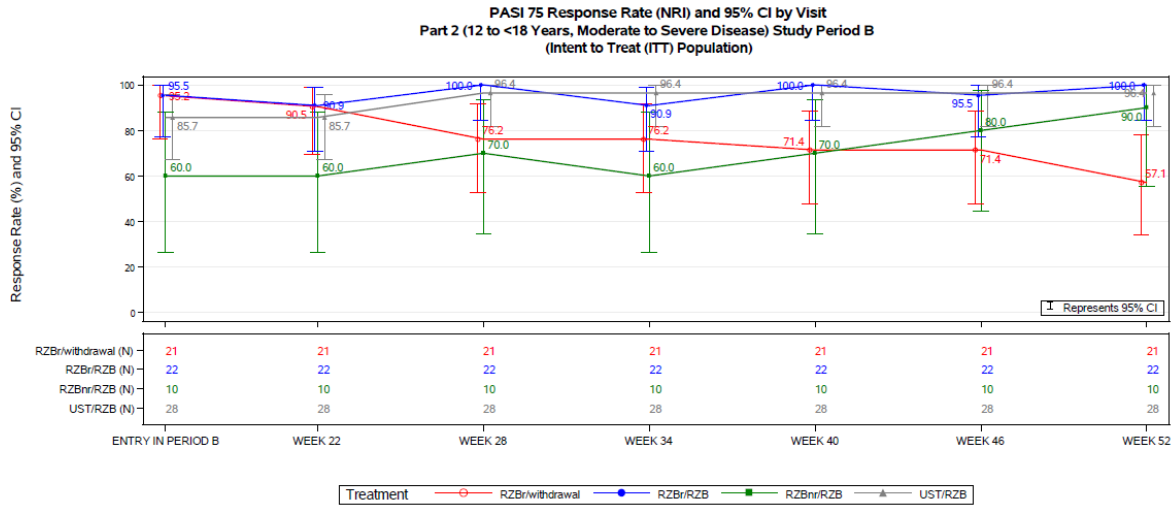


Abbildung 8: Verlaufskurve für PASI 75 (Responder) aus dem Studienteil OptIMMize-1 Teil 2 über 52 Wochen (ITT-Population); Risankizumab

CI: Konfidenzintervall; ITT: Intention-to-Treat; NRI: Non-Responder-Imputation; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; RZB: Risankizumab; UST: Ustekinumab

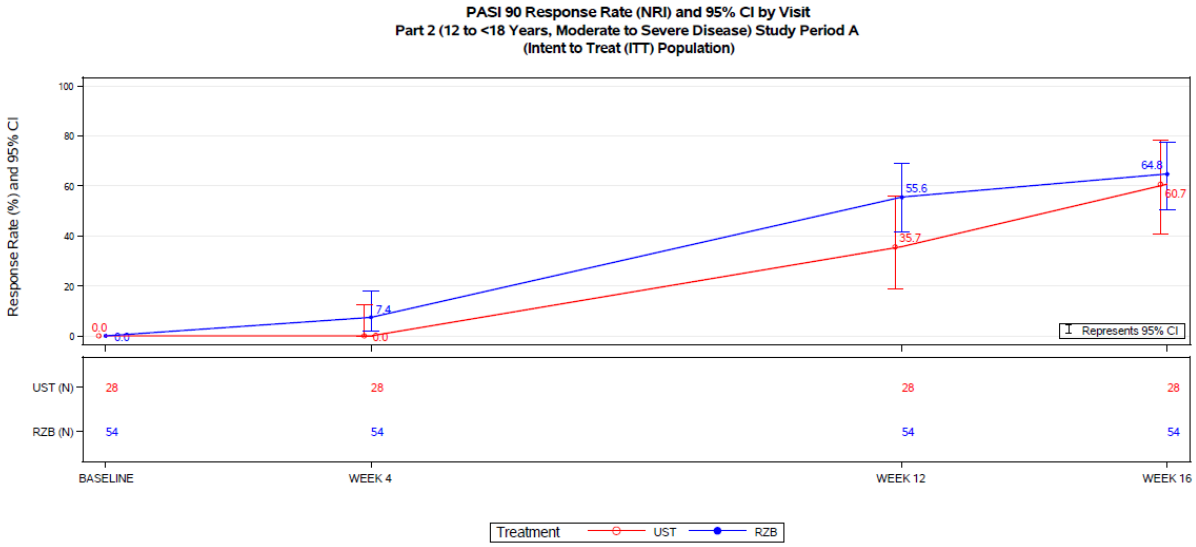


Abbildung 9: Verlaufskurve für PASI 90 (Responder) aus dem Studienteil OptIMMize-1 Teil 2 (Periode A) über 16 Wochen (ITT-Population); Risankizumab versus Ustekinumab

CI: Konfidenzintervall; ITT: Intention-to-Treat; NRI: Non-Responder-Imputation; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; RZB: Risankizumab; UST: Ustekinumab

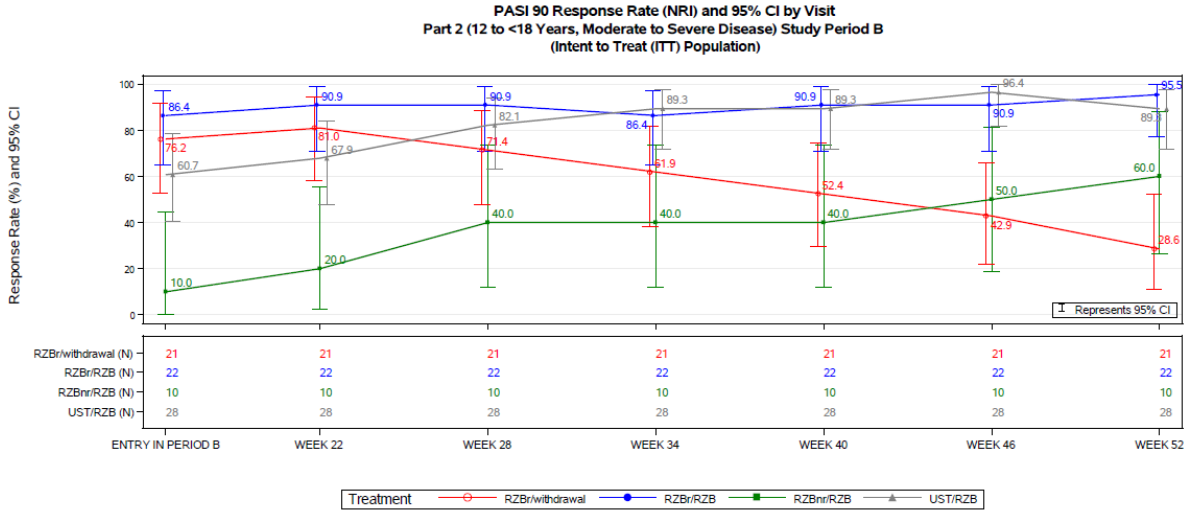


Abbildung 10: Verlaufskurve für PASI 90 (Responder) aus dem Studienteil OptIMMize-1 Teil 2 über 52 Wochen (ITT-Population); Risankizumab

CI: Konfidenzintervall; ITT: Intention-to-Treat; NRI: Non-Responder-Imputation; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; RZB: Risankizumab; UST: Ustekinumab

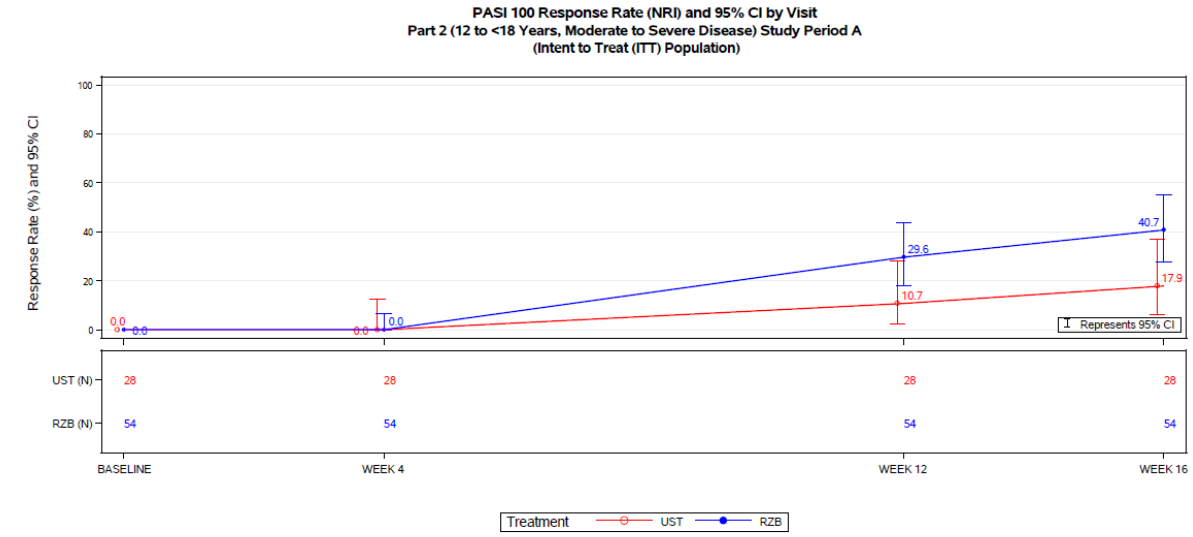


Abbildung 11: Verlaufskurve für PASI 100 (Responder) aus dem Studienteil OptIMMize-1 Teil 2 (Periode A) über 16 Wochen (ITT-Population); Risankizumab versus Ustekinumab

CI: Konfidenzintervall; ITT: Intention-to-Treat; NRI: Non-Responder-Imputation; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; RZB: Risankizumab; UST: Ustekinumab

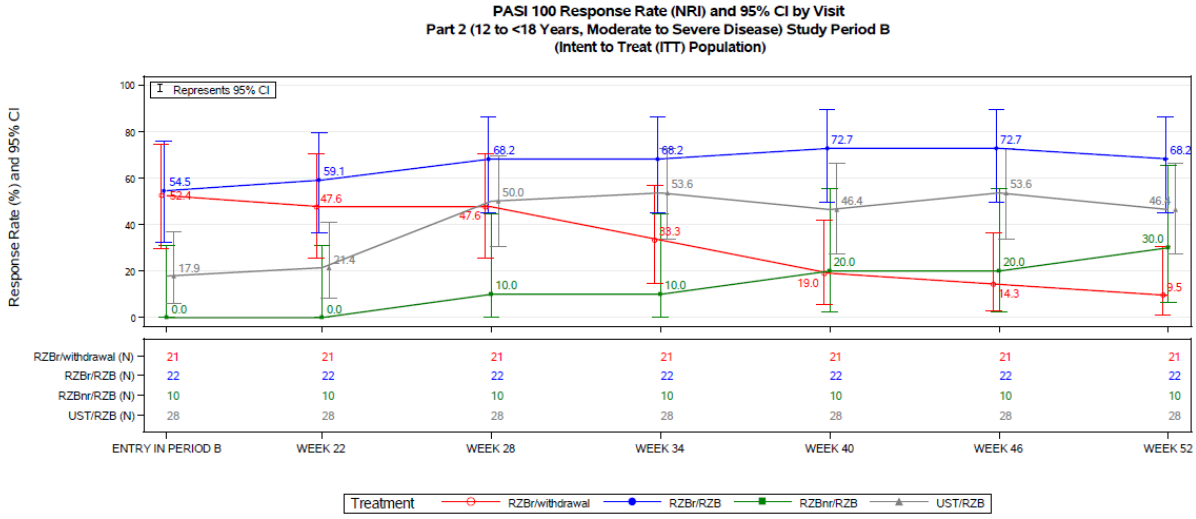


Abbildung 12: Verlaufskurve für PASI 100 (Responder) aus dem Studienteil OptIMMize-1 Teil 2 über 52 Wochen (ITT-Population); Risankizumab

CI: Konfidenzintervall; ITT: Intention-to-Treat; NRI: Non-Responder-Imputation; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; RZB: Risankizumab; UST: Ustekinumab

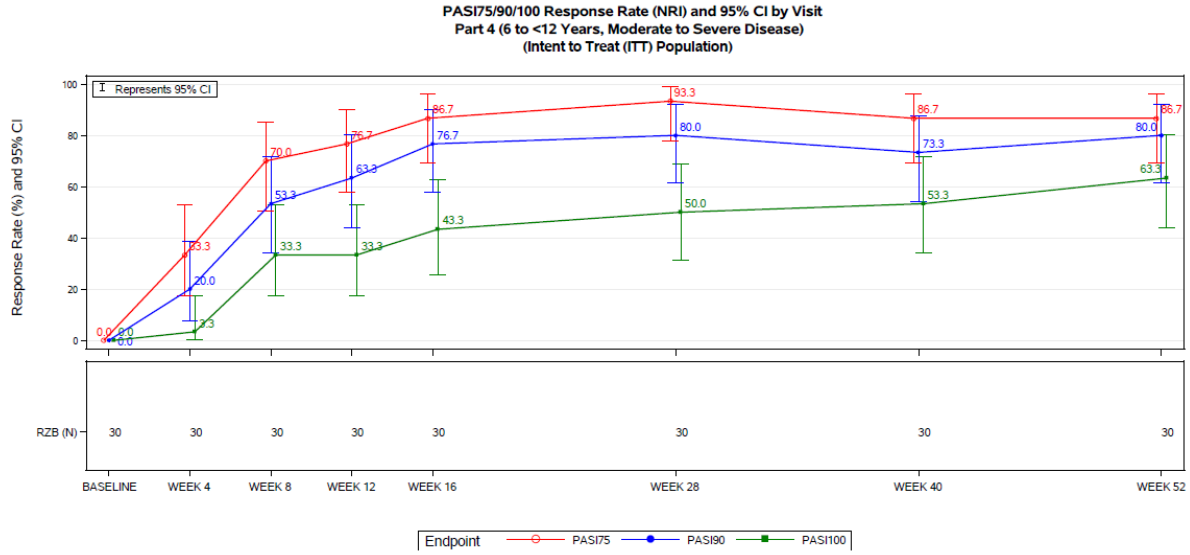


Abbildung 13: Verlaufskurve für PASI 75, PASI 90 und PASI 100 (Responder) aus dem Studienteil OptIMMize-1 Teil 4 über 52 Wochen (ITT-Population); Risankizumab

CI: Konfidenzintervall; ITT: Intention-to-Treat; NRI: Non-Responder-Imputation; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; RZB: Risankizumab

Weitere Ergebnisse zum PASI in den Studienteilen Teil 1 und Teil 3 finden sich in Anhang 4G.

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

Metaanalyse der Studien UltIMMa-1 und UltIMMa-2

Tabelle 4-41: Ergebnisse für PASI (Responder) zu Woche 52 in der Metaanalyse der RCT UltIMMa-1 und UltIMMa-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population)

Endpunkt Studie	**Risankizumab**	**Ustekinumab**	**Risankizumab vs. Ustekinumab**		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	**Patienten mit Ereignis n/N (%)**	**RR[a] [95 %-KI] p-Wert**	**OR[a] [95 %-KI] p-Wert**	**RD[a] [95 %-KI] p-Wert**
Anteil der Patienten mit PASI 100 in Woche 52					
Metaanalyse (UltIMMa-1 + UltIMMa-2)	120/190 (63,2)	16/70 (22,9)	2,80 [1,80; 4,36] < 0,001	6,28 [3,29; 11,96] < 0,001	39,99 [28,18; 51,81] < 0,001
Interaktionstest[b]			0,099		

Endpunkt Studie	Risankizumab	Ustekinumab	Risankizumab vs. Ustekinumab		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR[a] [95 %-KI] p-Wert	OR[a] [95 %-KI] p-Wert	RD[a] [95 %-KI] p-Wert
Anteil der Patienten mit PASI 90 in Woche 52					
Metaanalyse (UltIMMa-1 + UltIMMa-2)	160/190 (84,2)	30/70 (42,9)	1,97 [1,49; 2,60] < 0,001	7,37 [3,96; 13,74] < 0,001	41,45 [28,81; 54,09] < 0,001
Interaktionstest[b]			0,349		
Anteil der Patienten mit PASI 75 in Woche 52					
Metaanalyse (UltIMMa-1 + UltIMMa-2)	177/190 (93,2)	53/70 (75,7)	1,24 [1,08; 1,43] 0,002	4,60 [2,07; 10,22] < 0,001	18,02 [7,47; 28,57] < 0,001
Interaktionstest[b]			0,691		

a: Basierend auf einem generalisierten linearen Modell mit Behandlung und Stratifizierungsvariablen als Kovariablen mit einem Logit-Link für die Berechnung des OR, mit einem Log-Link für die Berechnung des RR bzw. mit der natürlichen Link-Funktion für die Berechnung der RD. Für die Metaanalyse wurde noch zusätzlich Studie als fester Effekt ins Modell eingeschlossen. Eine RR oder OR von > 1 bzw. eine RD > 0 bedeutet einen Vorteil von Risankizumab ggü. Ustekinumab.

b: Basierend auf dem generalisierten linearen Modell für das RR mit zusätzlich Studie*Behandlung als Interaktionsterm im Modell

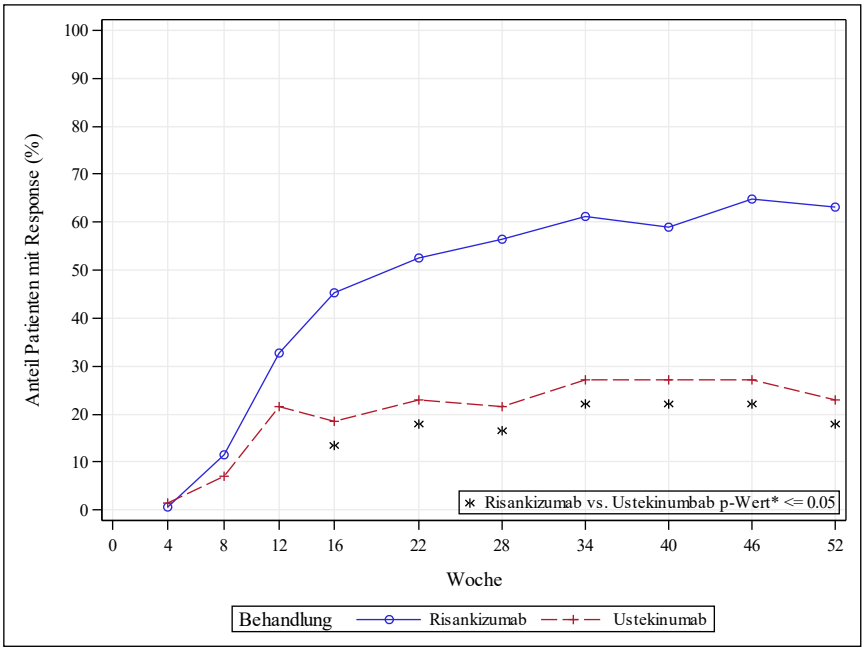
c: Modell hat nicht konvergiert, daher wurde das Modell ohne Stratifizierungsvariablen berechnet

ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; OR: Odds Ratio; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko

Hinsichtlich des PASI 100 (vollständige Erscheinungsfreiheit) war in der Metaanalyse der Studien UltIMMa-1 und UltIMMa-2 nach Woche 52 der Anteil der Responder im Risankizumab-Arm statistisch signifikant höher als im Ustekinumab-Arm (63,2 % versus 22,9 %; RR [95 %-KI]: 2,80 [1,80; 4,36]; p-Wert: < 0,001).

Hinsichtlich des PASI 75 und PASI 90 zeigte die Metaanalyse ebenfalls jeweils einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten von Risankizumab gegenüber Ustekinumab (PASI 75: 93,2 % versus 75,7 %; RR [95 %-KI]: 1,24 [1,08; 1,43]; p-Wert: 0,002 und PASI 90: 84,2 % versus 42,9 %; RR [95 %-KI]: 1,97 [1,49; 2,60]; p-Wert < 0,001).

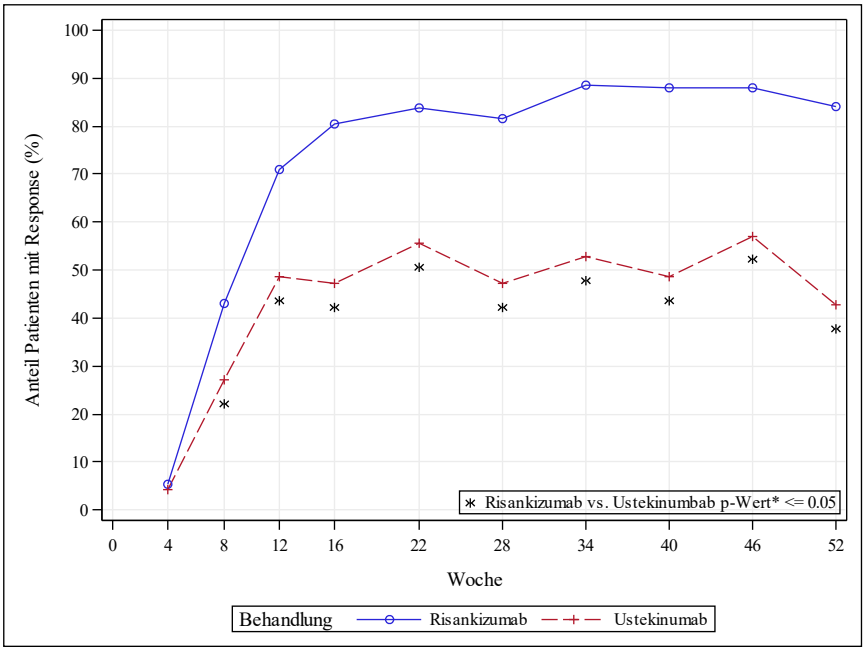
Um einen zeitlichen Überblick über die PASI-Responder zu erhalten, werden im Folgenden Verlaufskurven für PASI 100, PASI 90 und PASI 75 (Abbildung 14 bis Abbildung 16) dargestellt.



*p-Wert basiert auf einem generalisierten linearen Modell mit Studie, Behandlung und Stratifizierungsvariablen als Kovariablen

Abbildung 14: Verlaufskurve für PASI 100 (Responder) aus der Metaanalyse der RCT (UltIMMa-1 und UltIMMa-2) über 52 Wochen (ITT-Population); Risankizumab versus Ustekinumab

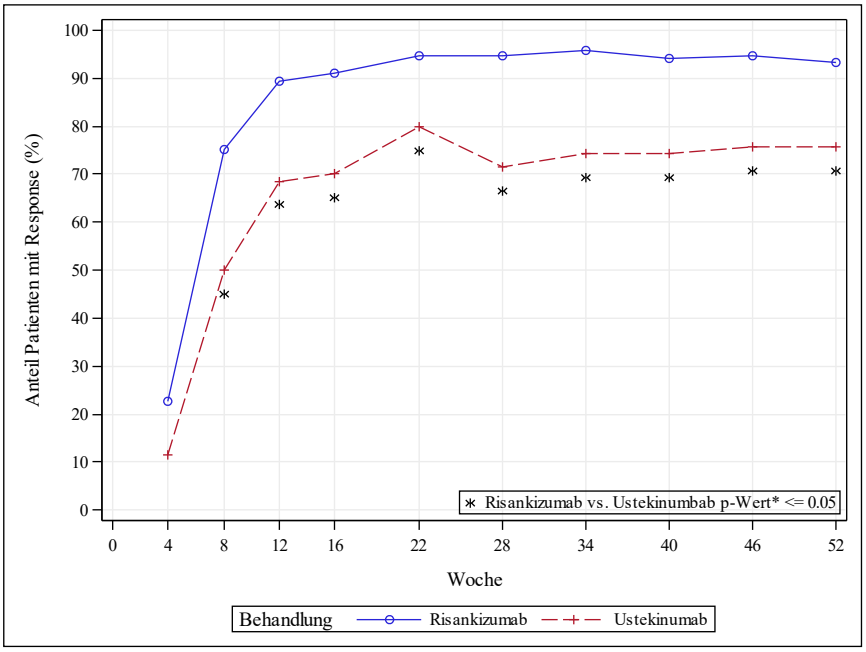
ITT: Intention-to-Treat; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie



*p-Wert basiert auf einem generalisierten linearen Modell mit Studie, Behandlung und Stratifizierungsvariablen als Kovariablen

Abbildung 15: Verlaufskurve für PASI 90 (Responder) aus der Metaanalyse der RCT (UltIMMa-1 und UltIMMa-2) über 52 Wochen (ITT-Population); Risankizumab versus Ustekinumab

ITT: Intention-to-Treat; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie



*p-Wert basiert auf einem generalisierten linearen Modell mit Studie, Behandlung und Stratifizierungsvariablen als Kovariablen

Abbildung 16: Verlaufskurve für PASI 75 (Responder) aus der Metaanalyse der RCT (UltIMMa-1 und UltIMMa-2) über 52 Wochen (ITT-Population); Risankizumab versus Ustekinumab

ITT: Intention-to-Treat; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

Die Abbildungen zeigen, dass Risankizumab zu jedem Messzeitpunkt einen höheren Responderanteil hatte als Ustekinumab. Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Risankizumab und Ustekinumab konnte bei der Responderanalyse der Metaanalyse der Studien UltIMMa-1 und UltIMMa-2 des PASI 100 ab dem Messzeitpunkt zu Woche 16 durchgehend bis Woche 52 gezeigt werden. Bei den Responderanalysen zeigte sich für PASI 90 und PASI 75 bereits ab Woche 8 jeweils durchgehend bis Woche 52 ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Risankizumab.

Da ausschließlich die Ergebnisse der Metaanalyse präsentiert werden, wird auf eine Darstellung anhand eines Forest-Plots verzichtet.

Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist in Abschnitt 4.3.1.2.1 dargestellt.

4.3.1.3.1.3 Juckreiz-Symptomatik, erhoben mittels Psoriasis Symptoms Scale (PSS) Juckreiz und Juckreiz-NRS – RCT

Tabelle 4-42: Operationalisierung von Juckreiz-Symptomatik

Studie	Operationalisierung
OptIMMize-1	**Juckreiz-NRS** Die Juckreiz-NRS ist ein patientenberichteter Fragebogen zur Beurteilung der Intensität von Juckreiz bei Psoriasis. Anhand der Juckreiz-NRS bewerten Patienten die Intensität des schlimmsten Juckreizes in den vergangenen 24 Stunden auf einer Skala von 0 („kein Juckreiz“) bis 10 („schlimmster vorstellbarer Juckreiz“). Folgende Analysen werden in der ITT-Population für den Studienteil OptIMMize-1 Teil 2 (Periode A) dargestellt: • Mittlere Veränderung der Juckreiz-NRS von Baseline bis Woche 16. Das 95 %-KI für die MWD beruht auf einem ANCOVA-Modell mit Behandlung als festem Effekt und dem Ausgangswert als Kovariable. Fehlende Werte wurden durch Last Observation Carried Forward (LOCF) ersetzt. • Anteil der Patienten mit einer Verbesserung um mindestens 4 Punkte in Woche 16 gegenüber Baseline. Es wurden nur Patienten in die Analyse aufgenommen, die bereits zu Baseline eine Juckreiz-NRS von mindestens 4 aufwiesen. Die Berechnung der 95 %-KI erfolgte mittels der exakten Mietinnen-Nurminen-Methode. Fehlende Werte wurden durch Nichtansprechen (NRI-Analyse) ersetzt. Folgende deskriptive Analysen werden in der ITT-Population für den Risankizumab-Arm des Studienteils OptIMMize-1 Teil 2 dargestellt: • Mittlere Veränderung der Juckreiz-NRS von Baseline bis Woche 52, aufgeteilt in Patienten, die zu Woche 16 auf die Behandlung mit Risankizumab ansprachen und Patienten, die zu Woche 16 auf die Behandlung mit Risankizumab nicht ansprachen • Anteil der Patienten mit einer Verbesserung um mindestens 4 Punkte in Woche 52. Es wurden nur Patienten in die Analyse aufgenommen, die bereits zu Baseline eine Juckreiz-NRS von mindestens 4 aufwiesen.
UltIMMa-1	**PSS – Juckreiz** Die PSS ist ein von Patienten ausgefüllter Fragebogen, der den Schweregrad der Symptome Juckreiz, Schmerz, Rötung und Brennen in den letzten 24 Stunden jeweils anhand einer Fünf-Punkte-Skala (von 0: „keine Symptome“ bis 4: „sehr schwere Symptome“) bewertet. Die PSS wurde gemäß Studienprotokoll täglich von Visite 2 (Tag 1) bis Visite 6 (Woche 16) und danach zu Woche 22, 28, 34, 40, 46 und 52 erhoben. Folgende Analysen werden in den ITT-Populationen dargestellt: • Mittlere Veränderung der PSS (Juckreiz) von Baseline bis Woche 52. Die statistische Analyse erfolgte mittels ANCOVA mit PSS-Baseline-Wert (Juckreiz), Behandlung und Stratifizierungsvariablen als Kovariablen. Der Behandlungsunterschied wird anhand des van Elteren-Tests bewertet. Fehlende Daten wurden mittels LOCF imputiert. • Anteil der Patienten ohne Juckreiz (PSS Juckreiz von 0) zu Woche 52. Die Responderanalyse wurde mittels eines generalisierten linearen Modells mit Behandlung und Stratifizierungsvariablen als Kovariablen analysiert (RR, OR, RD und p-Werte). Fehlende Daten wurden mittels NRI imputiert.
UltIMMa-2	Analog zu UltIMMa-1

ANCOVA: Kovarianzanalyse; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last Observation Carried Forward; MWD: Mittelwertdifferenz; NRI: Non-Responder-Imputation; NRS: Numeric Rating Scale; OR: Odds Ratio; PSS: Psoriasis Symptoms Scale; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4F. 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 4F.

Tabelle 4-43: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Juckreiz-Symptomatik 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
OptIMMize-1 Teil 2 (Periode A)	niedrig	ja	ja	ja	nein[a]	niedrig

a: Die Studiendauer des Studienteils OptIMMize-1 Teil 2 (Periode A) betrug 16 Wochen. Im Zuge des Evidenztransfers müssen daher Endpunkte zu Woche 16 aus dem Studienteil OptIMMize-1 Teil 2 (Periode A) mit Endpunkten zu Woche 52 aus der gepoolten Analyse der Studien UltIMMa-1 und UltIMMa-2 verglichen werden.

ITT: Intention-to-Treat; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-43 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Die Auswertungen der Juckreiz-NRS erfolgten im Studienteil OptIMMize-1 Teil 2 (Periode A) anhand der ITT-Population, d. h. anhand aller randomisierten Patienten. Die Zuordnung der Patienten zu den Behandlungsgruppen erfolgte für die Analyse entsprechend der Randomisierung. Das ITT-Prinzip wurde daher bei der Analyse adäquat umgesetzt. Die endpunkterhebenden Personen waren über die gesamte Studiendauer verblindet. Weiterhin bestehen keine Anhaltspunkte für eine ergebnisabhängige Berichterstattung.

Die Studiendauer des Studienteils OptIMMize-1 Teil 2 (Periode A) betrug 16 Wochen. Im Zuge des Evidenztransfers müssen daher die Ergebnisse der Juckreiz-NRS zu Woche 16 aus dem Studienteil OptIMMize-1 Teil 2 (Periode A) mit Endpunkten zu Woche 52 aus der gepoolten Analyse der Studien UltIMMa-1 und UltIMMa-2 verglichen werden.

Das Verzerrungspotenzial für die Nutzung der Ergebnisse im Rahmen des Evidenztransfers wird insgesamt für den Studienteil OptIMMize-1 Teil 2 (Periode A) für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.

Die weiteren Studienteile der Studie OptIMMize-1 sind einarmig und daher als grundsätzlich verzerrt zu betrachten. Von einer ausführlichen Beschreibung des Verzerrungspotenzials (einschließlich Anhang 4F) wird daher abgesehen.

Im Verfahren zur Nutzenbewertung von Risankizumab bei Erwachsenen mit mittelschwerer bis schwerer Psoriasis (Vorgangsnummer: 2019-06-01-D-453) bewertete der G-BA die Ergebnissicherheit als hoch (49). Auf eine erneute Darstellung des Verzerrungspotenzials der RCT UltIMMa-1 und UltIMMa-2 wird im vorliegenden Dossier verzichtet.

Stellen Sie die Ergebnisse für die Endpunkte PSS (Juckreiz) und Juckreiz-NRS für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Sofern Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

OptIMMize-1

Tabelle 4-44: Ergebnisse für die mittlere Veränderung der Juckreiz-NRS von Baseline bis Woche 16 im Studienteil OptIMMize-1 Teil 2 (Periode A) bei Jugendlichen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population)

Endpunkt	Risankizumab				Ustekinumab				Risankizumab vs. Ustekinumab
	N	Baseline MW (SD)	Woche 16 MW (SD)	Δ LS MW (SE)[a]	N	Baseline MW (SD)	Woche 16 MW (SD)	Δ LS MW (SE)[a]	Differenz Δ [95 %-KI][a]
Mittlere Veränderung der Juckreiz-NRS von Baseline bis Woche 16 (LOCF)	45	5,9 (2,91)	1,8 (2,42)	-3,8 (0,38)	27	4,7 (3,06)	2,4 (2,87)	-2,9 (0,50)	-0,9 [-2,12; 0,40]

a: Basierend auf einem ANCOVA-Modell mit Behandlung als fester Effekt ins Modell und dem Ausgangswert als Kovariablen. Eine Differenz Δ < 0 bedeutet einen Vorteil von Risankizumab ggü. Ustekinumab.

ANCOVA: Kovarianzanalyse; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; LS MW: Least-Squares-Mittelwert; LOCF: Last Observation Carried Forward; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten mit Baseline und mindestens einem folgenden Wert; NRS: Numeric Rating Scale; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; Δ: Veränderung im Vergleich zu Baseline nach 16 Wochen

Die mittlere Veränderung der Juckreiz-NRS in Woche 16 betrug -3,8 im Risankizumab-Arm und -2,9 im Ustekinumab-Arm (MWD [95 %-KI]: -0,9 [-2,12; 0,40]).

Tabelle 4-45: Ergebnisse für die mittlere Veränderung der Juckreiz-NRS von Baseline bis Woche 52 im Studienteil OptIMMize-1 Teil 2 bei Jugendlichen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population)

Endpunkt Studienarm	**Risankizumab**			
	N	**Baseline** **MW/LS MW**	**Woche 52** **MW/LS MW**	**Δ** **MW/LS MW (SE)**
Mittlere Veränderung der Juckreiz-NRS von Baseline bis Woche 52 (LOCF)				
Patienten, die zu Woche 16 auf Risankizumab ansprachen (sPGA 0 oder 1)	20	6,1[a]	0,6[a]	-5,7 (0,47)[a]
Patienten, die zu Woche 16 nicht auf Risankizumab ansprachen (sPGA ≥ 2)	9	6,1[b]	1,7[b]	-4,4 (1,28)[b]

a: Basierend auf einem ANCOVA-Modell mit Behandlung als fester Effekt ins Modell und dem Ausgangswert als Kovariablen

b: Basierend auf der Normalverteilung

ANCOVA: Kovarianzanalyse; ITT: Intention-to-Treat; LS MW: Least-Squares-Mittelwert; LOCF: Last Observation Carried Forward; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten mit Baseline und mindestens einem folgenden Wert; NRS: Numeric Rating Scale; SE: Standardfehler; sPGA: Static Physician's Global Assessment; Δ: Veränderung im Vergleich zu Baseline nach 52 Wochen

Bei Patienten, die zu Woche 16 auf Risankizumab ansprachen (sPGA 0 oder 1), zeigte sich bis Woche 52 eine Reduktion des Juckreizes. Die mittlere Juckreiz-NRS sank von 6,1 Punkten zu Baseline auf 0,6 Punkte in Woche 52. Die mittlere Veränderung betrug -5,7 Punkte (SE: 0,47).

Auch bei Patienten, die zu Woche 16 nicht auf Risankizumab ansprachen (sPGA ≥ 2) wurde eine Abnahme des Juckreizes beobachtet. Die mittlere Juckreiz-NRS reduzierte sich von 6,1 Punkten zu Baseline auf 1,7 Punkte in Woche 52. Die mittlere Veränderung lag bei -4,4 Punkten (SE: 1,28).

Tabelle 4-46: Ergebnisse für Verbesserung in Juckreiz-NRS von ≥ 4 zu Woche 16 im Studienteil OptIMMize-1 Teil 2 (Periode A) bei Jugendlichen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population)

Endpunkt	Risankizumab	Ustekinumab	Risankizumab vs. Ustekinumab
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RD [95 %-KI][a]
Anteil der Patienten mit Verbesserung in Juckreiz-NRS um ≥ 4 Punkte (bei Patienten mit Juckreiz-NRS von ≥ 4 zu Baseline) in Woche 16	24/37 (64,9)	8/14 (57,1)	7,7 [-20,1; 36,9]
a: KI für die Differenz der Anteile (nach Miettinen-Nurminen). Eine RD > 0 bedeutet einen Vorteil von Risankizumab ggü. Ustekinumab. ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NRS: Numeric Rating Scale; RD: Risikodifferenz			

Tabelle 4-47: Ergebnisse für Verbesserung in Juckreiz-NRS um ≥ 4 zu Woche 52 im Studienteil OptIMMize-1 Teil 2 bei Jugendlichen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population)

Endpunkt	Risankizumab
	Patienten mit Ereignis n/N (%)
Anteil der Patienten mit Verbesserung in Juckreiz-NRS um ≥ 4 (bei Patienten mit Juckreiz-NRS von ≥ 4 zu Baseline) in Woche 52	20/23 (87,0)
ITT: Intention-to-Treat; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NRS: Numeric Rating Scale	

Im Studienteil OptIMMize-1 Teil 2 (Periode A) lag der Anteil der Patienten mit Juckreiz-NRS-Verbesserung um ≥ 4 nach Woche 16 bei 64,9 % unter Risankizumab und bei 57,1 % unter Ustekinumab. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen lag bei 7,7 [-20,1; 36,9]. Nach Woche 52 lag der Anteil der Patienten mit einer Verbesserung um ≥ 4 in Juckreiz-NRS bei 87,0 % unter Risankizumab.

Sofern die vorliegenden Studien beziehungsweise Daten für eine Metaanalyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Metaanalysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Metaanalysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Metaanalyse durchgeführt wurde beziehungsweise warum eine Metaanalyse nicht durchgeführt wurde beziehungsweise warum einzelne Studien gegebenenfalls nicht in die

Metaanalyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Metaanalyse der Studien UltIMMa-1 und UltIMMa-2

Im Verfahren zur Nutzenbewertung von Risankizumab bei Erwachsenen mit mittelschwerer bis schwerer Psoriasis (Vorgangsnummer: 2019-06-01-D-453) wurden bereits die Rücklaufquoten der RCT UltIMMa-1 und UltIMMa-2 dargestellt (57). Aus diesem Grund wird im vorliegenden Dossier auf die erneute Darstellung der Rücklaufquoten der RCT UltIMMa-1 und UltIMMa-2 verzichtet.

Tabelle 4-48: Ergebnisse für die mittlere Veränderung der PSS (Juckreiz) von Baseline bis Woche 52 in der Metaanalyse der RCT UltIMMa-1 und UltIMMa-2 bei Erwachsenen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population)

Endpunkt Studie	**Risankizumab**				**Ustekinumab**				**Risankizumab vs. Ustekinumab**
	N	**Base-line MW (SD)**	**Woche 52 MW (SD)**	**Δ LS MW (SE)[a]**	**N**	**Base-line MW (SD)**	**Woche 52 MW (SD)**	**Δ LS MW (SE)[a]**	**Differenz Δ [95 %-KI][a] p-Wert[b]**
Mittlere Veränderung der PSS (Juckreiz) von Baseline bis Woche 52 (LOCF)									
Metaanalyse (UltIMMa-1 + UltIMMa-2)	149	2,36 (1,13)	0,37 (0,66)	-1,95 (0,08)	56	2,43 (1,09)	0,91 (1,08)	-1,44 (0,11)	-0,51 [-0,75; -0,27] 0,032
Interaktionstest[c]									0,347

a: Basierend auf einem ANCOVA-Modell mit Behandlung, Stratifizierungsvariablen und dem Ausgangswert als Kovariablen, für die Metaanalyse ist zusätzlich noch Studie als fester Effekt ins Modell eingeschlossen. Eine Differenz Δ < 0 bedeutet einen Vorteil von Risankizumab ggü. Ustekinumab.

b: p-Wert anhand des van Elteren-Tests

c: Basierend auf dem ANCOVA-Modell mit zusätzlich Studie*Behandlung als Interaktionsterm im Modell

ANCOVA: Kovarianzanalyse; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; LS MW: Least-Squares-Mittelwert; LOCF: Last Observation Carried Forward; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten mit Baseline und mindestens einem folgenden Wert; PSS: Psoriasis Symptoms Scale; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; Δ: Veränderung im Vergleich zu Baseline nach 52 Wochen

In der Metaanalyse der beiden Studien UltIMMa-1 und UltIMMa-2 zeigte sich in der Bewertung der PSS (Juckreiz) nach 52 Wochen eine statistisch signifikante Verbesserung gegenüber Baseline zugunsten von Risankizumab (MWD [95 %-KI]: -0,51 [-0,75; -0,27]; p-Wert des van Elteren-Tests: 0,032).

Tabelle 4-49: Ergebnisse für PSS (Juckreiz) von 0 (Responder) zu Woche 52 in der Metaanalyse der RCT UltIMMa-1 und UltIMMa-2 bei Erwachsenen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population)

Endpunkt Studie	**Risankizumab**	**Ustekinumab**	**Risankizumab vs. Ustekinumab**		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	**Patienten mit Ereignis n/N (%)**	**RR[a] [95 %-KI] p-Wert**	**OR[a] [95 %-KI] p-Wert**	**RD[a] [95 %-KI] p-Wert**
Anteil der Patienten ohne Juckreiz (PSS Juckreiz von 0) zu Woche 52					
Metaanalyse (UltIMMa-1 + UltIMMa-2)	136/190 (71,6)	27/70 (38,6)	1,85 [1,36; 2,51] < 0,001	4,24 [2,36; 7,65] < 0,001	33,45 [20,55; 46,36] < 0,001
Interaktionstest[b]			0,833		

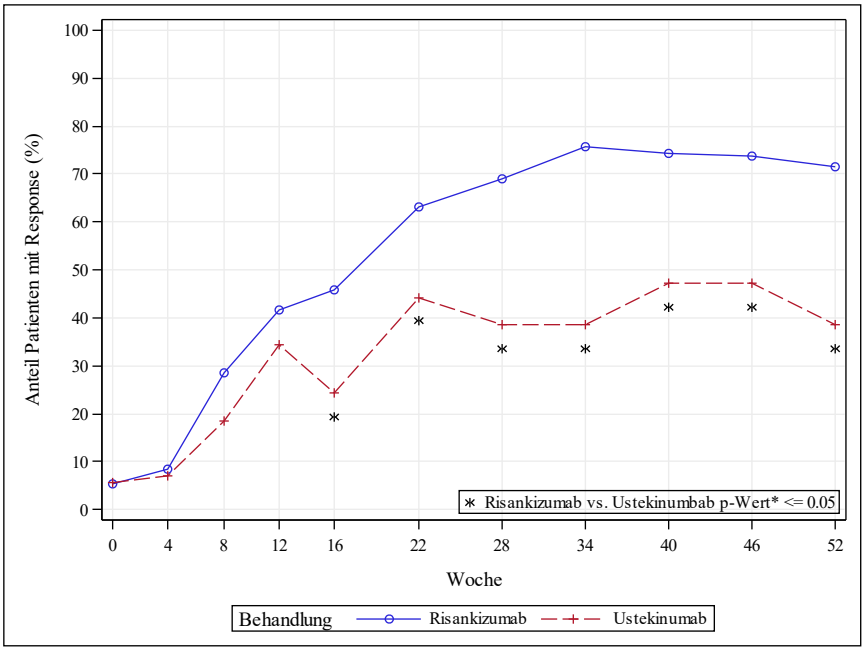
a: Basierend auf einem generalisierten linearen Modell mit Behandlung und Stratifizierungsvariablen als Kovariablen mit einem Logit-Link für die Berechnung des OR, mit einem Log-Link für die Berechnung des RR bzw. mit der natürlichen Link-Funktion für die Berechnung der RD. Für die Metaanalyse wurde noch zusätzlich Studie als fester Effekt ins Modell eingeschlossen. Eine RR oder OR von > 1 bzw. eine RD > 0 bedeutet einen Vorteil von Risankizumab ggü. Ustekinumab.

b: Basierend auf dem generalisierten linearen Modell für das RR mit zusätzlich Studie*Behandlung als Interaktionsterm im Modell

ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; OR: Odds Ratio; PSS: Psoriasis Symptoms Scale; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko

Bezüglich der Responderanalysen zu Woche 52 war der Anteil der Patienten ohne Juckreiz (PSS [Juckreiz] von 0) im Risankizumab-Arm höher als im Ustekinumab-Arm (71,6 % versus 38,6 %). Die Metaanalyse der Studien UltIMMa-1 und UltIMMa-2 zeigte einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von Risankizumab (RR [95 %-KI] der Metaanalyse der Studien UltIMMa-1 und UltIMMa-2: 1,85 [1,36; 2,51]; p-Wert: < 0,001).

Um einen zeitlichen Überblick über die PSS-Responder (Juckreiz) zu erhalten, wird im Folgenden eine Verlaufskurve für den Anteil der Patienten ohne Juckreiz zu den einzelnen Zeitpunkten (Abbildung 17) präsentiert.



*p-Wert basiert auf einem generalisierten linearen Modell mit Studie, Behandlung und Stratifizierungsvariablen als Kovariablen

Abbildung 17: Verlaufskurve für PSS (Juckreiz) von 0 (Responder) aus der Metaanalyse der RCT (UltIMMa-1 und UltIMMa-2) über 52 Wochen (ITT-Population); Risankizumab versus Ustekinumab

ITT: Intention-to-Treat; PSS: Psoriasis Symptoms Scale; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

Der Anteil der Patienten ohne Juckreiz ist bei Patienten im Risankizumab-Arm ab Woche 4 höher als im Ustekinumab-Arm. Ab dem Messzeitpunkt zu Woche 16 zeigt sich für jeden Zeitpunkt ein statistisch signifikanter Vorteil für Risankizumab gegenüber Ustekinumab.

Da ausschließlich die Ergebnisse der Metaanalyse präsentiert werden, wird auf eine Darstellung anhand eines Forest-Plots verzichtet.

Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist in Abschnitt 4.3.1.2.1 dargestellt.

4.3.1.3.1.4 Gesundheitsbezogene Lebensqualität, erhoben mittels des (Children's) Dermatology Life Quality Index ([C]DLQI) – RCT

Tabelle 4-50: Operationalisierung von (C)DLQI

Studie	Operationalisierung
OptIMMize-1	**CDLQI** Der CDLQI umfasst zehn Fragen zu verschiedenen Lebensbereichen, die durch die Hauterkrankung beeinträchtigt werden können, darunter Symptome (Jucken, Schmerzen), Freizeit, Schule, Beziehungen, Schlaf und therapiebezogene Probleme. Jede Frage wird auf einer 4-Punkte-Skala bewertet (0 = überhaupt nicht; 1 = ein wenig; 2 = ziemlich stark; 3 = sehr stark). Der Gesamtscore, der sich aus der Summe der Punkte aller Fragen zusammensetzt, kann folglich Werte zwischen 0 und 30 annehmen, wobei ein höherer Wert eine stärkere Beeinträchtigung der Lebensqualität durch die Psoriasis anzeigt. Folgende Analysen werden in der ITT-Population des Studienteils OptIMMize-1 Teil 2 (Periode A) dargestellt: • Mittlere Veränderung des CDLQI von Baseline bis Woche 16. Das 95 %-KI für die MWD beruht auf einem ANCOVA-Modell mit Behandlung als festem Effekt und dem Ausgangswert als Kovariable. Fehlende Werte wurden durch Last Observation Carried Forward (LOCF) ersetzt. Folgende deskriptive Analysen werden in der ITT-Population für den Risankizumab-Arm des Studienteils OptIMMize-1 Teil 2 dargestellt: • Mittlere Veränderung des CDLQI von Baseline bis Woche 52, aufgeteilt in Patienten, die zu Woche 16 auf die Behandlung mit Risankizumab ansprachen und Patienten, die zu Woche 16 auf die Behandlung mit Risankizumab nicht ansprachen.
UltIMMa-1	**DLQI** Der DLQI ist ein krankheitsspezifischer, validierter Patientenfragebogen mit zehn Fragen, die sechs Domänen abdecken (Symptome und Gefühle, tägliche Aktivitäten, Freizeit, Arbeit oder Schule, persönliche Beziehungen und Behandlung), und nimmt Werte zwischen 0 (keine Beeinträchtigung) und 30 (sehr starke Beeinträchtigung) an. Der DLQI wurde gemäß Studienprotokoll zu folgenden Messzeitpunkten bestimmt: zu Studienbeginn, Woche 12, Woche 16 und zu Woche 52. Folgende Analysen werden in der ITT-Population dargestellt: • Mittlere Veränderung des DLQI von Baseline bis Woche 52. Die statistische Analyse erfolgte mittels ANCOVA mit Baseline-Wert, Behandlung und Stratifizierungsvariablen als Kovariablen. Fehlende Daten wurden mittels LOCF imputiert. • Anteil der Patienten mit einem DLQI von 0 oder 1 in Woche 52. Die statistische Analyse erfolgte mittels eines generalisierten linearen Modells mit Behandlung und Stratifizierungsvariablen als Kovariablen (RR, OR, RD und p-Werte). Fehlende Daten wurden mittels NRI imputiert.
UltIMMa-2	Analog zu UltIMMa-1

ANCOVA: Kovarianzanalyse; CDLQI: Children's Dermatology Life Quality Index; DLQI: Dermatology Life Quality Index; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last Observation Carried Forward; MWD: Mittelwertdifferenz; NRI: Non-Responder-Imputation; OR: Odds Ratio; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4F. 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 4F.

Tabelle 4-51: Bewertung des Verzerrungspotenzials für gesundheitsbezogene Lebensqualität ([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
OptIMMize-1 Teil 2 (Periode A)	niedrig	ja	ja	ja	nein[a]	niedrig

a: Die Studiendauer des Studienteils OptIMMize-1 Teil 2 (Periode A) betrug 16 Wochen. Im Zuge des Evidenztransfers müssen daher Endpunkte zu Woche 16 aus dem Studienteil OptIMMize-1 Teil 2 (Periode A) mit Endpunkten zu Woche 52 aus der gepoolten Analyse der Studien UltIMMa-1 und UltIMMa-2 verglichen werden.

CDLQI: Children's Dermatology Life Quality Index; DLQI: Dermatology Life Quality Index; ITT: Intention-to-Treat; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-51 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Die Auswertungen des CDLQI erfolgten im Studienteil OptIMMize-1 Teil 2 (Periode A) anhand der ITT-Population, d. h. anhand aller randomisierten Patienten. Die Zuordnung der Patienten zu den Behandlungsgruppen erfolgte für die Analyse entsprechend der Randomisierung. Das ITT-Prinzip wurde daher bei der Analyse adäquat umgesetzt. Die endpunkterhebenden Personen waren über die gesamte Studiendauer verblindet. Weiterhin bestehen keine Anhaltspunkte für eine ergebnisabhängige Berichterstattung.

Die Studiendauer des Studienteils OptIMMize-1 Teil 2 (Periode A) betrug 16 Wochen. Im Zuge des Evidenztransfers müssen daher die Ergebnisse des CDLQI zu Woche 16 aus dem Studienteil OptIMMize-1 Teil 2 (Periode A) mit Endpunkten zu Woche 52 aus der gepoolten Analyse der Studien UltIMMa-1 und UltIMMa-2 verglichen werden.

Das Verzerrungspotenzial für die Nutzung der Ergebnisse im Rahmen des Evidenztransfers wird insgesamt für den Studienteil OptIMMize-1 Teil 2 (Periode A) für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.

Die weiteren Studienteile der Studie OptIMMize-1 sind einarmig und daher als grundsätzlich verzerrt zu betrachten. Von einer ausführlichen Beschreibung des Verzerrungspotenzials (einschließlich Anhang 4F) wird daher abgesehen.

Im Verfahren zur Nutzenbewertung von Risankizumab bei Erwachsenen mit mittelschwerer bis schwerer Psoriasis (Vorgangsnummer: 2019-06-01-D-453) bewertete der G-BA die Ergebnissicherheit als hoch (49). Auf eine erneute Darstellung des Verzerrungspotenzials der RCT UltIMMa-1 und UltIMMa-2 wird im vorliegenden Dossier verzichtet.

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

Sofern Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

OptIMMize-1

Tabelle 4-52: Ergebnisse für die mittlere Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (CDLQI) von Baseline bis Woche 16 im Studienteil OptIMMize-1 Teil 2 (Periode A) bei Jugendlichen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population)

Endpunkt	Risankizumab				Ustekinumab				Risankizumab vs. Ustekinumab
	N	Baseline MW (SD)	Woche 16 MW (SD)	Δ LS MW (SE)[a]	N	Baseline MW (SD)	Woche 16 MW (SD)	Δ LS MW (SE)[a]	Differenz Δ [95 %-KI][a]
Mittlere Veränderung des CDLQI von Baseline bis Woche 16 (LOCF)	49	10,5 (6,55)	2,8 (3,89)	-7,4 (0,49)	27	9,6 (8,04)	3,2 (3,61)	-6,8 (0,66)	-0,6 [-2,24; 1,04]

a: Basierend auf einem ANCOVA-Modell mit Behandlung als fester Effekt ins Modell und dem Ausgangswert als Kovariablen. Eine Differenz Δ < 0 bedeutet einen Vorteil von Risankizumab ggü. Ustekinumab.

ANCOVA: Kovarianzanalyse; CDLQI: Children's Dermatology Life Quality Index; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; LS MW: Least-Squares-Mittelwert; LOCF: Last Observation Carried Forward; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten mit Baseline und mindestens einem folgenden Wert, SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; Δ: Veränderung im Vergleich zu Baseline nach 16 Wochen

Die mittlere Veränderung des CDLQI betrug -7,4 im Risankizumab-Arm und -6,8 im Ustekinumab-Arm (MWD [95 %-KI]: -0,6 [-2,24; 1,04]).

Tabelle 4-53: Ergebnisse für die mittlere Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (CDLQI) von Baseline bis Woche 52 im Studienteil OptIMMize-1 Teil 2 bei Jugendlichen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population)

Endpunkt Studienarm	**Risankizumab**			
	N	**Baseline** **LS MW**	**Woche 52** **LS MW**	**Δ** **LS MW (SE)**
Mittlere Veränderung des CDLQI von Baseline bis Woche 52 (LOCF)				
Patienten, die zu Woche 16 auf Risankizumab ansprachen (sPGA 0 oder 1)	20	9,0[a]	1,9[a]	-8,7 (0,89)[a]
Patienten, die zu Woche 16 nicht auf Risankizumab ansprachen (sPGA ≥ 2)	10	11,2[b]	3,8[b]	-7,4 (1,81)[b]

a: Basierend auf einem ANCOVA-Modell mit Behandlung als fester Effekt ins Modell und dem Ausgangswert als Kovariablen

b: Basierend auf der Normalverteilung

ANCOVA: Kovarianzanalyse; CDLQI: Children's Dermatology Life Quality Index; ITT: Intention-to-Treat; LS MW: Least-Squares-Mittelwert; LOCF: Last Observation Carried Forward; N: Anzahl der Patienten mit Baseline und mindestens einem folgenden Wert; SE: Standardfehler; sPGA: Static Physician's Global Assessment; Δ: Veränderung im Vergleich zu Baseline nach 52 Wochen

Bei Patienten, die zu Woche 16 auf Risankizumab ansprachen (sPGA 0 oder 1), zeigte sich bis Woche 52 eine ausgeprägte Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Der mittlere CDLQI sank von 9,0 Punkten zu Baseline auf 1,9 Punkte in Woche 52. Die mittlere Veränderung betrug -8,7 Punkte (SE: 0,89).

Auch bei Patienten, die zu Woche 16 nicht auf Risankizumab ansprachen (sPGA ≥ 2), wurde eine Verbesserung der Lebensqualität beobachtet. Der mittlere CDLQI reduzierte sich von 11,2 Punkten zu Baseline auf 3,8 Punkte in Woche 52. Die adjustierte mittlere Veränderung lag bei -7,4 Punkten (SE: 1,81).

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

Metaanalyse der Studien UltIMMa-1 und UltIMMa-2

Im Verfahren zur Nutzenbewertung von Risankizumab bei Erwachsenen mit mittelschwerer bis schwerer Psoriasis (Vorgangsnummer: 2019-06-01-D-453) wurden die Rücklaufquoten der RCT UltIMMa-1 und UltIMMa-2 dargestellt (57). Aus diesem Grund wird im vorliegenden Dossier auf die erneute Darstellung der Rücklaufquoten der RCT UltIMMa-1 und UltIMMa-2 verzichtet.

Tabelle 4-54: Ergebnisse für die mittlere Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (DLQI) von Baseline bis Woche 52 in der Metaanalyse der RCT UltIMMa-1 und UltIMMa-2 bei Erwachsenen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population)

Endpunkt Studie	**Risankizumab**				**Ustekinumab**				**Risankizumab vs. Ustekinumab**
	N	**Base-line MW (SD)**	**Woche 52 MW (SD)**	**Δ LS MW (SE)[a]**	**N**	**Base-line MW (SD)**	**Woche 52 MW (SD)**	**Δ LS MW (SE)[a]**	**Differenz Δ [95 %-KI][a] p-Wert**
Mittlere Veränderung des DLQI von Baseline bis Woche 52 (LOCF)									
Metaanalyse (UltIMMa-1 + UltIMMa-2)	189	12,92 (7,17)	1,46 (3,14)	-11,25 (0,30)	67	12,18 (6,60)	2,85 (4,51)	-9,75 (0,46)	-1,50 [-2,47; -0,53] 0,002
Interaktionstest[b]									0,376

a: Basierend auf einem ANCOVA-Modell mit Behandlung, Stratifizierungsvariablen und dem Ausgangswert als Kovariablen, für die Metaanalyse ist zusätzlich noch Studie als fester Effekt ins Modell eingeschlossen. Eine Differenz Δ < 0 bedeutet einen Vorteil von Risankizumab ggü. Ustekinumab.

b: Basierend auf dem ANCOVA-Modell mit zusätzlich Studie*Behandlung als Interaktionsterm im Modell

ANCOVA: Kovarianzanalyse; DLQI: Dermatology Life Quality Index; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; LS MW: Least-Squares-Mittelwert; LOCF: Last Observation Carried Forward; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten mit Baseline und mindestens einem folgenden Wert, RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; Δ: Veränderung im Vergleich zu Baseline nach 52 Wochen

Es zeigte sich für die mittlere Veränderung des DLQI von Baseline bis Woche 52 in der Metaanalyse ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (MWD [95 %-KI]: -1,50 [-2,47; -0,53]; p-Wert: 0,002) zugunsten von Risankizumab gegenüber Ustekinumab.

Tabelle 4-55: Ergebnisse für DLQI (Responder) zu Woche 52 in der Metaanalyse der RCT UltIMMa-1 und UltIMMa-2 bei Erwachsenen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population)

Endpunkt Studie	**Risankizumab**	**Ustekinumab**	**Risankizumab vs. Ustekinumab**		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	**Patienten mit Ereignis n/N (%)**	**RR[a] [95 %-KI] p-Wert**	**OR[a] [95 %-KI] p-Wert**	**RD[a] [95 %-KI] p-Wert**
Anteil der Patienten mit einem DLQI von 0 oder 1 zu Woche 52					
Metaanalyse (UltIMMa-1 + UltIMMa-2)	144/190 (75,8)	36/70 (51,4)	1,47 [1,16; 1,86] 0,001	3,09 [1,72; 5,58] < 0,001	24,56 [11,60; 37,52] < 0,001
Interaktionstest[b]			0,423		

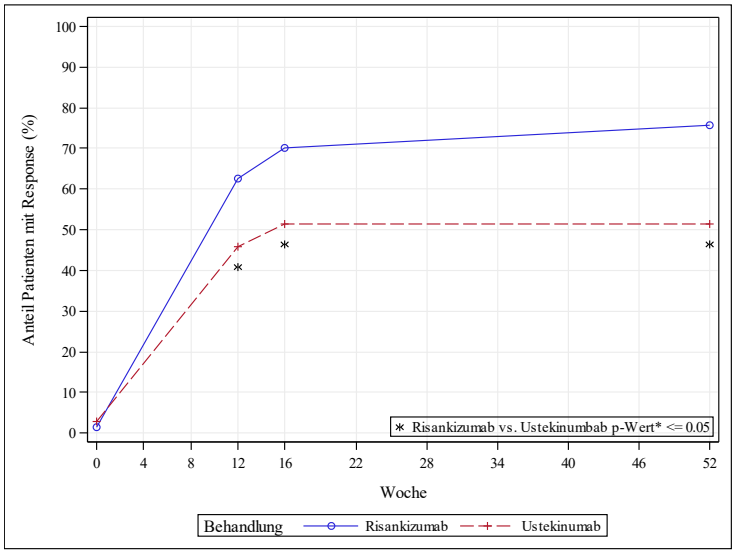
a: Basierend auf einem generalisierten linearen Modell mit Behandlung und Stratifizierungsvariablen als Kovariablen mit einem Logit-Link für die Berechnung des OR, mit einem Log-Link für die Berechnung des RR bzw. mit der natürlichen Link-Funktion für die Berechnung der RD. Für die Metaanalyse wurde noch zusätzlich Studie als fester Effekt ins Modell eingeschlossen. Eine RR oder OR von > 1 bzw. eine RD > 0 bedeutet einen Vorteil von Risankizumab ggü. Ustekinumab.

b: Basierend auf dem generalisierten linearen Modell für das RR mit zusätzlich Studie*Behandlung als Interaktionsterm im Modell

DLQI: Dermatology Life Quality Index; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; OR: Odds Ratio; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko

Hinsichtlich des Anteils an Patienten mit einem DLQI von 0 oder 1 zu Woche 52 zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Risankizumab im Vergleich mit Ustekinumab (75,8 % versus 51,4 %; RR [95 %-KI] der Metaanalyse der Studien UltIMMa-1 und UltIMMa-2: 1,47 [1,16; 1,86]; p-Wert: 0,001).

Um einen zeitlichen Überblick über die DLQI-Responder zu erhalten, wird im Folgenden eine Verlaufskurve für den Anteil der Patienten ohne Einschränkungen in ihrer Lebensqualität (DLQI 0 oder 1) zu den einzelnen Zeitpunkten (Abbildung 18) präsentiert.



*p-Wert basiert auf einem generalisierten linearen Modell mit Studie, Behandlung und Stratifizierungsvariablen als Kovariablen

Abbildung 18: Verlaufskurve für DLQI von 0 oder 1 (Responder) aus der Metaanalyse der RCT (UltIMMa-1 und UltIMMa-2) über 52 Wochen (ITT-Population); Risankizumab versus Ustekinumab

DLQI: Dermatology Life Quality Index; ITT: Intention-to-Treat; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

Der Anteil der Patienten mit einem DLQI von 0 oder 1 ist in der Metaanalyse der Studien UltIMMa-1 und UltIMMa-2 zu jedem Zeitpunkt ab Woche 12 im Risankizumab-Arm höher als im Ustekinumab-Arm. Der Unterschied ist zugunsten von Risankizumab zu den Messzeitpunkten ab Woche 12 statistisch signifikant.

Da ausschließlich die Ergebnisse der Metaanalyse präsentiert werden, wird auf eine Darstellung anhand eines Forest-Plots verzichtet.

Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist in Abschnitt 4.3.1.2.1 dargestellt.

4.3.1.3.1.5 Unerwünschte Ereignisse (UE) – RCT

Tabelle 4-56: Operationalisierung von UE

Studie	Operationalisierung
OptIMMize-1	Für Studienteil OptIMMize-1 Teil 2 (Periode A) werden alle UE, die vor Woche 16 auftraten, präsentiert. Für den Risankizumab-Arm des Studienteils OptIMMize-1 Teil 2 werden zusätzlich alle UE präsentiert, die nach Woche 16 auftraten. Für Teil 4 werden alle erfassten UE dargestellt. Folgende Ereignisse wurden dargestellt: Anzahl der Patienten mit mindestens einem • UE • Schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) • SUE

Studie	Operationalisierung
	• UE, die zum Therapieabbruch führten UE nach MedDRA-PT: • UE (sortiert nach SOC) • Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) • SUE (sortiert nach SOC) • UE, die zum Therapieabbruch führten (sortiert nach SOC) Die Analyse der UE basierte auf der Safety-Population (SAF). Diese umfasste alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten. Die Zuordnung auf die Studienarme erfolgte nach dem tatsächlich verabreichten Medikament. Die Kodierung der UE erfolgte gemäß MedDRA Version 27.0. In die Analyse jeglicher UE gingen alle UE ein, die während der Behandlung mit der Studienmedikation bis hin zu 140 Tage nach der letzten Gabe der Studienmedikation auftraten. Für die Analyse bis Woche 16 wurden nur UE erfasst, welche entweder 140 Tage nach der letzten Gabe der Studienmedikation, vor dem Datum der Re-Randomisierung oder vor der ersten Gabe der Studienmedikation nach Re-Randomisierung eintraten, wobei jeweils der früheste der genannten Zeitpunkte berücksichtigt wurde. Für die Analyse nach Woche 16 wurden alle UE einbezogen, welche nach der ersten Gabe der Studienmedikation nach Re-Randomisierung, bis hin zu 140 Tage nach der letzten Gabe der Studienmedikation auftraten. Für die UE, schweren UE, SUE und UE, die zum Therapieabbruch führten, wurden jeweils die Anzahl und der Anteil an Patienten mit mindestens einem Ereignis dargestellt.
UltIMMa-1	Folgende Ereignisse wurden dargestellt: Anzahl der Patienten mit mindestens einem • UE • SUE • UE, die zum Therapieabbruch führten UE nach MedDRA-PT: • UE (sortiert nach SOC) • SUE (sortiert nach SOC) • UE, die zum Therapieabbruch führten (sortiert nach SOC) Die Analyse der UE basierte auf der Safety-Population (SAF). Diese umfasste alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten. Die Zuordnung auf die Studienarme erfolgte nach dem tatsächlich verabreichten Medikament. Die Kodierung der UE erfolgte gemäß MedDRA Version 20.0. In die Analyse gingen alle UE ein, die während der Behandlung mit der Studienmedikation bis hin zu 105 Tage nach der letzten Gabe der Studienmedikation auftraten. Für die UE, SUE und UE, die zum Therapieabbruch führten, wurden jeweils die Anzahl und der Anteil an Patienten mit mindestens einem Ereignis dargestellt. Die statistische Analyse zur Ermittlung des RR, OR, RD und des p-Werts erfolgte mittels eines generalisierten linearen Modells mit Behandlung als Kovariablen. Für die Darstellung nach SOC und PT der UE, SUE und UE, die zum Therapieabbruch führten, wurde ein exakter Test von Fisher berechnet, der p-Wert wir nur dargestellt, falls dieser < 0,10 war.

Studie	Operationalisierung
UltIMMa-2	Analog zu UltIMMa-1

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; OR: Odds Ratio; PT: Preferred Term nach MedDRA; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SAF: Safety Analysis Set; SOC: Systemorganklasse nach MedDRA; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4F. 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 4F.

Tabelle 4-57: Bewertung des Verzerrungspotenzials für UE in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
OptIMMize-1 Teil 2 (Periode A)	niedrig	nein	ja	ja	nein[a]	niedrig

a: Die Studiendauer des Studienteils OptIMMize-1 Teil 2 (Periode A) betrug 16 Wochen. Im Zuge des Evidenztransfers müssen daher Endpunkte zu Woche 16 aus dem Studienteil OptIMMize-1 Teil 2 (Periode A) mit Endpunkten zu Woche 52 aus der gepoolten Analyse der Studien UltIMMa-1 und UltIMMa-2 verglichen werden.

ITT: Intention-to-Treat; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; UE: Unerwünschtes Ereignis

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-57 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Aufgrund der einheitlichen Erfassung, Dokumentation und Berichterstattung der UE gemäß GCP-Standards erfolgt eine zusammenfassende Einstufung des Verzerrungspotenzials für alle UE.

Die Auswertungen der UE erfolgten im Studienteil OptIMMize-1 Teil 2 (Periode A) anhand der ITT-Population, d. h. anhand aller randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten. Das ITT-Prinzip wurde daher bei der Analyse adäquat

umgesetzt. Die Erhebung erfolgte durch den Prüfarzt, welcher nicht verblindet war. Weiterhin bestehen keine Anhaltspunkte für eine ergebnisabhängige Berichterstattung.

Die Studiendauer des Studienteils OptIMMize-1 Teil 2 (Periode A) betrug 16 Wochen. Im Zuge des Evidenztransfers müssen daher die Ergebnisse zu Woche 16 aus dem Studienteil OptIMMize-1 Teil 2 (Periode A) mit Endpunkten zu Woche 52 aus der gepoolten Analyse der Studien UltIMMa-1 und UltIMMa-2 verglichen werden. Für einen Vergleich der Ansprechraten erlauben die Verlaufsgrafiken hingegen einen Vergleich zu Woche 16 und Woche 52.

Das Verzerrungspotenzial für die Nutzung der Ergebnisse im Rahmen des Evidenztransfers wird insgesamt für den Studienteil OptIMMize-1 Teil 2 (Periode A) für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.

Die weiteren Studienteile der Studie OptIMMize-1 sind einarmig und daher als grundsätzlich verzerrt zu betrachten. Von einer ausführlichen Beschreibung des Verzerrungspotenzials (einschließlich Anhang 4F) wird daher abgesehen.

Im Verfahren zur Nutzenbewertung von Risankizumab bei Erwachsenen mit mittelschwerer bis schwerer Psoriasis (Vorgangsnummer: 2019-06-01-D-453) bewertete der G-BA die Ergebnissicherheit als hoch (49). Auf eine erneute Darstellung des Verzerrungspotenzials der RCT UltIMMa-1 und UltIMMa-2 wird im vorliegenden Dossier verzichtet.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse (UE) für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Sofern Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

OptIMMize-1

Tabelle 4-58: Ergebnisse für UE vor Woche 16[a] im Studienteil OptIMMize-1 Teil 2 (Periode A) bei Jugendlichen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF-Population)

Endpunkt	Risankizumab	Ustekinumab
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)
UE	24/54 (44,4)	14/28 (50,0)
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	0/54 (0,0)	1/28 (3,6)
SUE	0/54 (0,0)	0/28 (0,0)

Endpunkt	Risankizumab	Ustekinumab
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)
UE, die zum Therapieabbruch führten	0/54 (0,0)	0/28 (0,0)

a: Für die Analyse bis Woche 16 wurden nur UE erfasst, welche entweder 140 Tage nach der letzten Gabe der Studienmedikation, vor dem Datum der Re-Randomisierung oder vor der ersten Gabe der Studienmedikation nach Re-Randomisierung eintraten, wobei jeweils der früheste der genannten Zeitpunkte berücksichtigt wurde.

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; SAF: Safety Analysis Set; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis

Im Studienteil OptIMMize-1 Teil 2 (Periode A) war der Anteil der Patienten mit mindestens einem UE bis Woche 16 im Risankizumab-Arm geringer als im Ustekinumab-Arm (44,4 % versus 50,0 %). Im Ustekinumab-Arm trat ein schweres UE (3,6 %) auf, wohingegen im Risankizumab-Arm kein schweres UE auftrat.

Bis Woche 16 wurden weder SUE noch UE, die zum Therapieabbruch führten, beobachtet.

Tabelle 4-59: Ergebnisse für UE nach Woche 16[a] im Studienteil OptIMMize-1 Teil 2 (Periode B) bei Jugendlichen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF-Population)

Endpunkt	Risankizumab
	Patienten mit Ereignis n/N (%)
UE	30/53 (56,6)
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	1/53 (1,9)
SUE	1/53 (1,9)
UE, die zum Therapieabbruch führten	0/53 (0,0)

a: Für die Analyse nach Woche 16 wurden alle UE einbezogen, welche nach der ersten Gabe der Studienmedikation nach Re-Randomisierung, bis hin zu 140 Tage nach der letzten Gabe der Studienmedikation auftraten.

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; SAF: Safety Analysis Set; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis

Im Studienteil OptIMMize-1 Teil 2 (Periode B) traten nach Woche 16 bei 56,6 % der Patienten ein UE, bei einem Patienten ein schweres UE, bei einem Patienten ein SUE und bei keinem Patienten ein UE, das zum Therapieabbruch führte, auf.

Tabelle 4-60: Ergebnisse für UE im Studienteil OptIMMize-1 Teil 4 bei Kindern mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF-Population)

Endpunkt	**Risankizumab**
	Patienten mit Ereignis n/N (%)
UE	26/30 (86,7)
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	0/30 (0,0)
SUE	0/30 (0,0)
UE, die zum Therapieabbruch führten	0/30 (0,0)
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; SAF: Safety Analysis Set; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis	

Im Studienteil OptIMMize-1 Teil 4 wurden bei 86,7 % der Patienten UE beobachtet. Es trat bei keinem Patienten ein schweres UE, ein SUE oder ein UE, das zum Therapieabbruch führte, auf.

Weitere Ergebnisse zu UE in den Studienteilen Teil 1 und Teil 3 finden sich in Anhang 4G.

Tabelle 4-61: Ergebnisse für UE vor Woche 16[a], sortiert nach Systemorganklassen (SOC) im Studienteil OptIMMize-1 Teil 2 (Periode A) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF-Population)

Endpunkt SOC und PT	**Risankizumab**	**Ustekinumab**
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	**Patienten mit Ereignis n/N (%)**
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	19/54 (35,2)	9/28 (32,1)
COVID-19	5/54 (9,3)	2/28 (7,1)
Konjunktivitis	0/54 (0,0)	1/28 (3,6)
Erysipel	1/54 (1,9)	0/28 (0,0)
Gastroenteritis	1/54 (1,9)	0/28 (0,0)
Virale Gastroenteritis	1/54 (1,9)	0/28 (0,0)
Hordeolum	0/54 (0,0)	1/28 (3,6)
Nasopharyngitis	10/54 (18,5)	4/28 (14,3)
Oraler Herpes	1/54 (1,9)	0/28 (0,0)
Rhinitis	1/54 (1,9)	0/28 (0,0)
Tonsillitis	0/54 (0,0)	1/28 (3,6)
Infektion der oberen Atemwege	1/54 (1,9)	0/28 (0,0)
Virusinfektion	1/54 (1,9)	0/28 (0,0)
Erkrankungen des Nervensystems	3/54 (5,6)	3/28 (10,7)
Schwindelgefühl	1/54 (1,9)	0/28 (0,0)

Endpunkt SOC und PT	**Risankizumab**	**Ustekinumab**
	Patienten mit Ereignis **n/N (%)**	**Patienten mit Ereignis** **n/N (%)**
Kopfschmerzen	3/54 (5,6)	3/28 (10,7)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	3/54 (5,6)	2/28 (7,1)
Akne	1/54 (1,9)	1/28 (3,6)
Erythem	1/54 (1,9)	0/28 (0,0)
Pigmentationsveränderung nach Entzündung	0/54 (0,0)	1/28 (3,6)
Hauterosion	1/54 (1,9)	0/28 (0,0)
Exfoliation der Haut	1/54 (1,9)	0/28 (0,0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	2/54 (3,7)	1/28 (3,6)
Abdominalschmerz	1/54 (1,9)	0/28 (0,0)
Gastrointestinale Erkrankung	1/54 (1,9)	0/28 (0,0)
Übelkeit	0/54 (0,0)	1/28 (3,6)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	3/54 (5,6)	0/28 (0,0)
Arthropodenbiss	2/54 (3,7)	0/28 (0,0)
Bänderzerrung	1/54 (1,9)	0/28 (0,0)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	2/54 (3,7)	0/28 (0,0)
Husten	1/54 (1,9)	0/28 (0,0)
Schmerzen im Oropharynx	1/54 (1,9)	0/28 (0,0)
Niesen	1/54 (1,9)	0/28 (0,0)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	2/54 (3,7)	0/28 (0,0)
Dysmenorrhoe	1/54 (1,9)	0/28 (0,0)
Vorhautverklebung	1/54 (1,9)	0/28 (0,0)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	2/54 (3,7)	0/28 (0,0)
Myalgie	1/54 (1,9)	0/28 (0,0)
Nackenschmerzen	1/54 (1,9)	0/28 (0,0)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	1/54 (1,9)	0/28 (0,0)
Ermüdung	1/54 (1,9)	0/28 (0,0)
Augenerkrankungen	1/54 (1,9)	0/28 (0,0)
Konjunktivitis allergisch	1/54 (1,9)	0/28 (0,0)

Endpunkt SOC und PT	**Risankizumab** **Patienten mit Ereignis** **n/N (%)**	**Ustekinumab** **Patienten mit Ereignis** **n/N (%)**
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	0/54 (0,0)	1/28 (3,6)
Hypertriglyzeridämie	0/54 (0,0)	1/28 (3,6)
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	0/54 (0,0)	1/28 (3,6)
Granulom pyogen	0/54 (0,0)	1/28 (3,6)

a: Für die Analyse bis Woche 16 wurden nur UE erfasst, welche entweder 140 Tage nach der letzten Gabe der Studienmedikation, vor dem Datum der Re-Randomisierung oder vor der ersten Gabe der Studienmedikation nach Re-Randomisierung eintraten, wobei jeweils der früheste der genannten Zeitpunkte berücksichtigt wurde.

COVID-19: Coronavirus-Krankheit-2019; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; PT: Preferred Term nach MedDRA; SAF: Safety Analysis Set; SOC: Systemorganklasse nach MedDRA; UE: Unerwünschtes Ereignis

Für den Endpunkt UE bis Woche 16, sortiert nach SOC im Safety Analysis Set (SAF) des Studienteils OptIMMize-1 Teil 2 (Periode A), war die am häufigsten aufgetretene SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ (Risankizumab 35,2 %; Ustekinumab 32,1 %). Weitere häufige SOC waren „Erkrankungen des Nervensystems“ (Risankizumab 5,6 %; Ustekinumab 10,7 %) und „Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes“ (Risankizumab 5,6 %; Ustekinumab 7,1 %).

Tabelle 4-62: Ergebnisse für UE nach Woche 16[a], sortiert nach Systemorganklassen (SOC) im Studienteil OptIMMize-1 Teil 2 (Periode B) bei Jugendlichen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF-Population)

Endpunkt SOC und PT	**Risankizumab** **Patienten mit Ereignis** **n/N (%)**
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	19/32 (59,4)
Bakterielle Bronchitis	1/32 (3,1)
COVID-19	3/32 (9,4)
Konjunktivitis	1/32 (3,1)
Gastroenteritis	1/32 (3,1)
Gastrointestinalinfektion	1/32 (3,1)
Gingivitis	1/32 (3,1)
Nasopharyngitis	9/32 (28,1)
Akute Otitis media	1/32 (3,1)
Atemwegsinfektion	1/32 (3,1)
Sinusitis	1/32 (3,1)

Endpunkt SOC und PT	**Risankizumab** **Patienten mit Ereignis** **n/N (%)**
Tinea cruris	1/32 (3,1)
Tinea versicolor	1/32 (3,1)
Tonsillitis	1/32 (3,1)
Infektion der oberen Atemwege	3/32 (9,4)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	5/32 (15,6)
Arthropodenbiss	1/32 (3,1)
Verbrennungen zweiten Grades	1/32 (3,1)
Kontusion	1/32 (3,1)
Augenkontusion	1/32 (3,1)
Fibulafraktur	1/32 (3,1)
Bänderzerrung	1/32 (3,1)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	4/32 (12,5)
Abdominalschmerz	1/32 (3,1)
Schmerzen Oberbauch	1/32 (3,1)
Gastroösophageale Refluxerkrankung	1/32 (3,1)
Übelkeit	1/32 (3,1)
Erbrechen	1/32 (3,1)
Erkrankungen des Nervensystems	4/32 (12,5)
Kopfschmerzen	4/32 (12,5)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	4/32 (12,5)
Akne	1/32 (3,1)
Alopezie	1/32 (3,1)
Blase	1/32 (3,1)
Ekzem	1/32 (3,1)
Handekzem	1/32 (3,1)
Keratosis pilaris	1/32 (3,1)
Pruritus	1/32 (3,1)
Pseudofollikulitis	1/32 (3,1)
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	3/32 (9,4)
Papillom der Haut	3/32 (9,4)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	2/32 (6,3)
Amenorrhoe	1/32 (3,1)

Endpunkt SOC und PT	**Risankizumab** **Patienten mit Ereignis** **n/N (%)**
Dysmenorrhoe	2/32 (6,3)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	2/32 (6,3)
Husten	2/32 (6,3)
Rhinorrhoe	1/32 (3,1)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	1/32 (3,1)
Leukopenie	1/32 (3,1)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	1/32 (3,1)
Perforation des Trommelfells	1/32 (3,1)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	1/32 (3,1)
Injektionsstelle Hämatom	1/32 (3,1)
Erkrankungen des Immunsystems	1/32 (3,1)
Jahreszeitbedingte Allergie	1/32 (3,1)
Untersuchungen	1/32 (3,1)
Aspartat-Aminotransferase erhöht	1/32 (3,1)
Kreatinphosphokinase im Blut erhöht	1/32 (3,1)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	1/32 (3,1)
Rückenschmerzen	1/32 (3,1)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	1/32 (3,1)
Harninkontinenz	1/32 (3,1)

a: Für die Analyse nach Woche 16 wurden alle UE einbezogen, welche nach der ersten Gabe der Studienmedikation nach Re-Randomisierung, bis hin zu 140 Tage nach der letzten Gabe der Studienmedikation auftraten.

COVID-19: Coronavirus-Krankheit-2019; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; PT: Preferred Term nach MedDRA; SAF: Safety Analysis Set; SOC: Systemorganklasse nach MedDRA; UE: Unerwünschtes Ereignis

Für den Endpunkt UE nach Woche 16, sortiert nach SOC im SAF des Studienteils OptIMMize-1 Teil 2 (Periode B), war die am häufigsten aufgetretene SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ (59,4 %). Weitere häufige SOC waren „Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen“ (15,6 %), „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ (12,5 %), „Erkrankungen des Nervensystems“ (12,5 %), „Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes“ (12,5 %), „Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)“ (9,4 %), „Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse“ (6,3 %), und „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“ (6,3 %).

Tabelle 4-63: Ergebnisse für UE, sortiert nach Systemorganklassen (SOC) im Studienteil OptIMMize-1 Teil 4 bei Kindern mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF-Population)

Endpunkt SOC und PT	**Risankizumab** **Patienten mit Ereignis** **n/N (%)**
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	21/30 (70,0)
Bronchitis	1/30 (3,3)
Dermatitis infiziert	1/30 (3,3)
Diarrhoe infektiös	1/30 (3,3)
Gastroenteritis	3/30 (10,0)
Helminthose	1/30 (3,3)
Hordeolum	1/30 (3,3)
Grippe	2/30 (6,7)
Nasopharyngitis	10/30 (33,3)
Oraler Herpes	1/30 (3,3)
Paronychie	1/30 (3,3)
Pharyngitis	1/30 (3,3)
Pharyngitis durch Streptokokken	2/30 (6,7)
Rhinitis	1/30 (3,3)
Sinusitis	1/30 (3,3)
Tonsillitis	2/30 (6,7)
Zahninfektion	1/30 (3,3)
Infektion der oberen Atemwege	1/30 (3,3)
Harnwegsinfektion	1/30 (3,3)
Virusinfektion	1/30 (3,3)
Virale Infektion der oberen Atemwege	1/30 (3,3)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	9/30 (30,0)
Hautzyste	1/30 (3,3)
Dermatitis	1/30 (3,3)
Dermatitis allergisch	1/30 (3,3)
Kontaktdermatitis	1/30 (3,3)
Ekzem	1/30 (3,3)
Keratosis pilaris	1/30 (3,3)
Psoriasis	1/30 (3,3)
Hautfissuren	1/30 (3,3)
Urtikaria	2/30 (6,7)

Endpunkt SOC und PT	**Risankizumab** **Patienten mit Ereignis** **n/N (%)**
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	6/30 (20,0)
Husten	3/10 (10,0)
Epistaxis	1/30 (3,3)
Rhinorrhoe	1/30 (3,3)
Erkrankung eines Sinus	1/30 (3,3)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	4/30 (13,3)
Obstipation	1/30 (3,3)
Dyspepsie	1/30 (3,3)
Gastritis	1/30 (3,3)
Zahnschmerzen	1/30 (3,3)
Erbrechen	1/30 (3,3)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	4/30 (13,3)
Grippeähnliche Erkrankung	1/30 (3,3)
Fieber	4/30 (13,3)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	2/30 (6,7)
Sturz	1/30 (3,3)
Bänderzerrung	1/30 (3,3)
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	2/30 (6,7)
Papillom der Haut	2/30 (6,7)
Augenerkrankungen	1/30 (3,3)
Chalazion	1/30 (3,3)
Untersuchungen	1/30 (3,3)
Hämoglobin erniedrigt	1/30 (3,3)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	1/30 (3,3)
Arthralgie	1/30 (3,3)
Erkrankungen des Nervensystems	1/30 (3,3)
Kopfschmerzen	1/30 (3,3)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	1/30 (3,3)
Albuminurie	1/30 (3,3)

Endpunkt SOC und PT	**Risankizumab** **Patienten mit Ereignis** **n/N (%)**
Gefäßerkrankungen	1/30 (3,3)
Hämatom	1/30 (3,3)
MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; PT: Preferred Term nach MedDRA; SAF: Safety Analysis Set; SOC: Systemorganklasse nach MedDRA; UE: Unerwünschtes Ereignis	

Für den Endpunkt UE, sortiert nach SOC im SAF des Studienteils OptIMMize-1 Teil 4, war die am häufigsten aufgetretene SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ (70,0 %). Weitere häufige SOC waren „Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes“ (30,0 %), „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“ (20,0 %), „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ (13,3 %), „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ (13,3 %), „Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen“ (6,7 %) und „Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)“ (6,7 %).

Tabelle 4-64: Ergebnisse für schwere UE vor Woche 16[a] (CTCAE-Grad ≥ 3), sortiert nach Systemorganklassen (SOC) im Studienteil OptIMMize-1 Teil 2 (Periode A) bei Jugendlichen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF-Population)

Endpunkt SOC und PT	**Risankizumab** **Patienten mit Ereignis** **n/N (%)**	**Ustekinumab** **Patienten mit Ereignis** **n/N (%)**
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	0/54 (0,0)	1/28 (3,6)
Hypertriglyzeridämie	0/54 (0,0)	1/28 (3,6)
a: Für die Analyse bis Woche 16 wurden nur UE erfasst, welche entweder 140 Tage nach der letzten Gabe der Studienmedikation, vor dem Datum der Re-Randomisierung oder vor der ersten Gabe der Studienmedikation nach Re-Randomisierung eintraten, wobei jeweils der früheste der genannten Zeitpunkte berücksichtigt wurde. CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; PT: Preferred Term nach MedDRA; SAF: Safety Analysis Set; SOC: Systemorganklasse nach MedDRA; UE: Unerwünschtes Ereignis		

Für den Endpunkt schwere UE vor Woche 16 (CTCAE-Grad ≥ 3), sortiert nach SOC, trat im Ustekinumab-Arm des Studienteils OptIMMize-1 Teil 2 (Periode A) in der SOC „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“ in der PT „Hypertriglyzeridämie“ ein Ereignis (3,6 %) auf. Im Risankizumab-Arm trat kein Ereignis auf.

Tabelle 4-65: Ergebnisse für schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) nach Woche 16[a] , sortiert nach Systemorganklassen (SOC) im Studienteil OptIMMize-1 Teil 2 (Periode B) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF-Population)

Endpunkt SOC und PT	**Risankizumab** **Patienten mit Ereignis** **n/N (%)**
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	1/32 (3,1)
Fibulafraktur	1/32 (3,1)
a: Für die Analyse nach Woche 16 wurden alle UE einbezogen, welche nach der ersten Gabe der Studienmedikation nach Re-Randomisierung, bis hin zu 140 Tage nach der letzten Gabe der Studienmedikation auftraten. CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; PT: Preferred Term nach MedDRA; SAF: Safety Analysis Set; SOC: Systemorganklasse nach MedDRA; UE: Unerwünschtes Ereignis	

Für den Endpunkt schwere UE nach Woche 16 (CTCAE-Grad ≥ 3), sortiert nach SOC, trat im Studienteil OptIMMize-1 Teil 2 (Periode B) in der SOC „Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen“ in der PT „Fibulafraktur“ ein Ereignis (3,1 %) auf.

Für den Endpunkt schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3), sortiert nach SOC, traten im Studienteil OptIMMize-1 Teil 4 keine Ereignisse auf. Auf eine tabellarische Darstellung wird daher verzichtet.

Für den Endpunkt SUE bis Woche 16, sortiert nach SOC, traten im SAF des Studienteils OptIMMize-1 Teil 2 (Periode A) keine Ereignisse auf. Auf eine tabellarische Darstellung wird daher verzichtet.

Tabelle 4-66: Ergebnisse für SUE nach Woche 16[a] , sortiert nach Systemorganklassen (SOC) im Studienteil OptIMMize-1 Teil 2 (Periode B) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF-Population)

Endpunkt SOC und PT	**Risankizumab** **Patienten mit Ereignis** **n/N (%)**
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	1/32 (3,1)
Fibulafraktur	1/32 (3,1)
a: Für die Analyse nach Woche 16 wurden alle UE einbezogen, welche nach der ersten Gabe der Studienmedikation nach Re-Randomisierung, bis hin zu 140 Tage nach der letzten Gabe der Studienmedikation auftraten. MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; PT: Preferred Term nach MedDRA; SAF: Safety Analysis Set; SOC: Systemorganklasse nach MedDRA; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis	

Für den Endpunkt SUE nach Woche 16, sortiert nach SOC, trat im Studienteil OptIMMize-1 Teil 2 (Periode B) in der SOC „Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen“ in der PT „Fibulafraktur“ ein Ereignis (3,1 %) auf.

Für den Endpunkt SUE, sortiert nach SOC, traten im SAF des Studienteils OptIMMize-1 Teil 4 keine Ereignisse auf. Auf eine tabellarische Darstellung wird daher verzichtet.

Für die Endpunkte UE bis Woche 16, die zum Therapieabbruch führten, sortiert nach SOC, und UE ab Woche 16, die zum Therapieabbruch führten, sortiert nach SOC, traten im SAF des Studienteils OptIMMize-1 Teil 2 jeweils keine Ereignisse auf. Auf eine tabellarische Darstellung wird daher verzichtet.

Für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führten, sortiert nach SOC, traten im SAF des Studienteils OptIMMize-1 Teil 4 keine Ereignisse auf. Auf eine tabellarische Darstellung wird daher verzichtet.

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

Metaanalyse der Studien UltIMMa-1 und UltIMMa-2

Tabelle 4-67: Ergebnisse für UE in der Metaanalyse der RCT UltIMMa-1 und UltIMMa-2 bei Erwachsenen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF-Population)

Endpunkt Studie	Risankizumab	Ustekinumab	Risankizumab vs. Ustekinumab		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR[a] [95 %-KI] p-Wert	OR[a] [95 %-KI] p-Wert	RD[a] [95 %-KI] p-Wert
UE					
Metaanalyse (UltIMMa-1 + UltIMMa-2)	134/190 (70,5)	56/70 (80,0)	0,88 [0,76; 1,02] 0,091	0,60 [0,31; 1,16] 0,126	-9,62 [-21,03; 1,78] 0,098
Interaktionstest[b]			0,777		
SUE					
Metaanalyse (UltIMMa-1 + UltIMMa-2)	14/190 (7,4)	6/70 (8,6)	0,85 [0,34; 2,14] 0,738	0,84 [0,31; 2,29] 0,738	-1,28 [-8,80; 6,25] 0,740
Interaktionstest[b]			0,894		

Endpunkt Studie	Risankizumab	Ustekinumab	Risankizumab vs. Ustekinumab		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR[a] [95 %-KI] p-Wert	OR[a] [95 %-KI] p-Wert	RD[a] [95 %-KI] p-Wert
UE, die zum Therapieabbruch führten					
Metaanalyse (UltIMMa-1 + UltIMMa-2)	1/190 (0,5)	2/70 (2,9)	0,18 [0,02; 1,95] 0,159	0,17 [0,02; 1,96] 0,157	-2,45 [-8,92; 4,03] 0,459
Interaktionstest[b]			0,330		

a: Basierend auf einem generalisierten linearen Modell mit Behandlung als Kovariablen mit einem Logit-Link für die Berechnung des OR, mit einem Log-Link für die Berechnung des RR bzw. mit der natürlichen Link-Funktion für die Berechnung der RD. Für die Metaanalyse wurde noch zusätzlich Studie als fester Effekt ins Modell eingeschlossen. Eine RR oder OR von < 1 bzw. eine RD < 0 bedeutet einen Vorteil von Risankizumab ggü. Ustekinumab.

b: Basierend auf dem generalisierten linearen Modell für das RR mit zusätzlich Studie*Behandlung als Interaktionsterm im Modell

KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; OR: Odds Ratio; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SAF: Safety Analysis Set; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis

In der Metaanalyse der beiden Studien war der Anteil der Patienten mit mindestens einem UE im Risankizumab-Arm geringer als im Ustekinumab-Arm (70,5 % versus 80,0 %). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war jedoch nicht statistisch signifikant. Der Anteil der Patienten mit mindestens einem SUE war vergleichbar (Risankizumab versus Ustekinumab: 7,4 % versus 8,6 %). In der Metaanalyse zeigten sich keine statistisch signifikanten Ergebnisse. Die in den Studien auftretenden SUE sind in Tabelle 4-69 dargestellt.

In der Metaanalyse der beiden Studien zeigten sich im Risankizumab-Arm weniger Therapieabbrüche aufgrund von UE als im Ustekinumab-Arm (0,5 % versus 2,9 %), jedoch zeigten sich in der Metaanalyse keine statistisch signifikanten Ergebnisse. Die UE, die zum Therapieabbruch führten, sind in Tabelle 4-70 dargestellt.

Tabelle 4-68: Ergebnisse für UE sortiert nach Systemorganklassen (SOC) in der Metaanalyse der RCT UltIMMa-1 und UltIMMa-2 bei Erwachsenen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF-Population)

Studie	UE (SOC und PT)	Risankizumab Patienten mit Ereignis n/N (%)	Ustekinumab Patienten mit Ereignis n/N (%)	p-Wert[a]
UltIMMa-1+ UltIMMa-2	**Infektionen und parasitäre Erkrankungen**	90/190 (47,4)	33/70 (47,1)	
	virale Infektion der oberen Atemwege	40/190 (21,1)	20/70 (28,6)	
	Infektion der oberen Atemwege	11/190 (5,8)	1/70 (1,4)	
	Gastroenteritis	7/190 (3,7)	2/70 (2,9)	

Studie	UE (SOC und PT)	Risankizumab Patienten mit Ereignis n/N (%)	Ustekinumab Patienten mit Ereignis n/N (%)	p-Wert[a]
	Bronchitis	5/190 (2,6)	3/70 (4,3)	
	Grippe	8/190 (4,2)	0/70 (0,0)	
	Nasopharyngitis	4/190 (2,1)	4/70 (5,7)	
	Follikulitis	6/190 (3,2)	1/70 (1,4)	
	Rhinitis	5/190 (2,6)	2/70 (2,9)	
	Pharyngitis	3/190 (1,6)	1/70 (1,4)	
	Tinea pedis	4/190 (2,1)	0/70 (0,0)	
	Tonsillitis	2/190 (1,1)	2/70 (2,9)	
	Harnwegsinfektion	2/190 (1,1)	2/70 (2,9)	
	Furunkel	0/190 (0,0)	3/70 (4,3)	0,019
	oraler Herpes	1/190 (0,5)	2/70 (2,9)	
	Sinusitis	2/190 (1,1)	1/70 (1,4)	
	Ohreninfektion	2/190 (1,1)	0/70 (0,0)	
	Helicobacter-Infektion	2/190 (1,1)	0/70 (0,0)	
	orale Candidose	1/190 (0,5)	1/70 (1,4)	
	Otitis media	2/190 (1,1)	0/70 (0,0)	
	Pharyngitis durch Streptokokken	0/190 (0,0)	2/70 (2,9)	0,072
	Zahninfektion	1/190 (0,5)	1/70 (1,4)	
	Virusinfektion	2/190 (1,1)	0/70 (0,0)	
	Cheilitis angularis	1/190 (0,5)	0/70 (0,0)	
	Bartholinitis	1/190 (0,5)	0/70 (0,0)	
	Bronchitis viral	0/190 (0,0)	1/70 (1,4)	
	Konjunktivitis	1/190 (0,5)	0/70 (0,0)	
	Zystitis	0/190 (0,0)	1/70 (1,4)	
	Erysipel	0/190 (0,0)	1/70 (1,4)	
	virale Gastroenteritis	1/190 (0,5)	0/70 (0,0)	
	Gastrointestinalinfektion	1/190 (0,5)	0/70 (0,0)	
	Abszess im Genitalbereich	1/190 (0,5)	0/70 (0,0)	
	Gingivitis	1/190 (0,5)	0/70 (0,0)	
	Herpes zoster	0/190 (0,0)	1/70 (1,4)	
	Impetigo	1/190 (0,5)	0/70 (0,0)	
	Otitis externa	0/190 (0,0)	1/70 (1,4)	
	Pulpitis dentalis	1/190 (0,5)	0/70 (0,0)	
	subkutaner Abszess	1/190 (0,5)	0/70 (0,0)	

Studie	UE (SOC und PT)	Risankizumab Patienten mit Ereignis n/N (%)	Ustekinumab Patienten mit Ereignis n/N (%)	p-Wert[a]
	Tinea manuum	1/190 (0,5)	0/70 (0,0)	
	Tracheitis	1/190 (0,5)	0/70 (0,0)	
	Urethritis	1/190 (0,5)	0/70 (0,0)	
	Vaginalinfektion	1/190 (0,5)	0/70 (0,0)	
	virale Pharyngitis	1/190 (0,5)	0/70 (0,0)	
	Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	31/190 (16,3)	19/70 (27,1)	0,053
	Arthralgie	9/190 (4,7)	4/70 (5,7)	
	Rückenschmerzen	3/190 (1,6)	4/70 (5,7)	0,087
	Myalgie	3/190 (1,6)	3/70 (4,3)	
	Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems	4/190 (2,1)	1/70 (1,4)	
	Arthritis	1/190 (0,5)	2/70 (2,9)	
	lumbale spinale Stenose	2/190 (1,1)	1/70 (1,4)	
	Osteoarthrose	2/190 (1,1)	1/70 (1,4)	
	Psoriasis arthropathica	1/190 (0,5)	2/70 (2,9)	
	Bandscheibenprotrusion	2/190 (1,1)	0/70 (0,0)	
	Gelenkschwellung	2/190 (1,1)	0/70 (0,0)	
	Brustschmerzen die Skelettmuskulatur betreffend	1/190 (0,5)	1/70 (1,4)	
	muskuloskelettale Steifigkeit	1/190 (0,5)	1/70 (1,4)	
	Schmerz in einer Extremität	2/190 (1,1)	0/70 (0,0)	
	Flankenschmerz	0/190 (0,0)	1/70 (1,4)	
	Gelenkankylose	1/190 (0,5)	0/70 (0,0)	
	muskuloskelettale Beschwerden	1/190 (0,5)	0/70 (0,0)	
	Nackenschmerzen	0/190 (0,0)	1/70 (1,4)	
	rheumatische Erkrankung	0/190 (0,0)	1/70 (1,4)	
	Sehnenerkrankung	1/190 (0,5)	0/70 (0,0)	
	Tendonitis	1/190 (0,5)	0/70 (0,0)	
	Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	29/190 (15,3)	12/70 (17,1)	
	Ekzem	7/190 (3,7)	1/70 (1,4)	
	Pruritus	5/190 (2,6)	0/70 (0,0)	
	Akne	2/190 (1,1)	1/70 (1,4)	
	Kontaktdermatitis	2/190 (1,1)	1/70 (1,4)	
	Erythem	1/190 (0,5)	2/70 (2,9)	

Studie	UE (SOC und PT)	Risankizumab Patienten mit Ereignis n/N (%)	Ustekinumab Patienten mit Ereignis n/N (%)	p-Wert[a]
	Psoriasis	1/190 (0,5)	2/70 (2,9)	
	Dermatitis	2/190 (1,1)	0/70 (0,0)	
	trockene Haut	2/190 (1,1)	0/70 (0,0)	
	Exfoliation der Haut	2/190 (1,1)	0/70 (0,0)	
	Keratosis actinica	1/190 (0,5)	0/70 (0,0)	
	Alopezie	0/190 (0,0)	1/70 (1,4)	
	Alopecia areata	0/190 (0,0)	1/70 (1,4)	
	diffuse Alopezie	0/190 (0,0)	1/70 (1,4)	
	Ekchymose	1/190 (0,5)	0/70 (0,0)	
	Hidradenitis	1/190 (0,5)	0/70 (0,0)	
	Hyperhidrosis	1/190 (0,5)	0/70 (0,0)	
	Intertrigo	1/190 (0,5)	0/70 (0,0)	
	Miliaria	1/190 (0,5)	0/70 (0,0)	
	Neurodermitis	0/190 (0,0)	1/70 (1,4)	
	Ausschlag	1/190 (0,5)	0/70 (0,0)	
	Rosazea	1/190 (0,5)	0/70 (0,0)	
	Seborrhoe	1/190 (0,5)	0/70 (0,0)	
	seborrhoische Dermatitis	1/190 (0,5)	0/70 (0,0)	
	brennendes Gefühl auf der Haut	1/190 (0,5)	0/70 (0,0)	
	Sonnendermatitis	0/190 (0,0)	1/70 (1,4)	
	Urtikaria	1/190 (0,5)	0/70 (0,0)	
	Xeroderma	0/190 (0,0)	1/70 (1,4)	
	Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	24/190 (12,6)	10/70 (14,3)	
	Diarrhoe	9/190 (4,7)	3/70 (4,3)	
	Gastroösophageale Refluxerkrankung	4/190 (2,1)	1/70 (1,4)	
	Karies	3/190 (1,6)	0/70 (0,0)	
	Übelkeit	0/190 (0,0)	3/70 (4,3)	0,019
	Bauch aufgetrieben	2/190 (1,1)	0/70 (0,0)	
	Abdominalschmerz	2/190 (1,1)	0/70 (0,0)	
	Zahnschmerzen	1/190 (0,5)	1/70 (1,4)	
	Erbrechen	0/190 (0,0)	2/70 (2,9)	0,072
	Schmerzen Unterbauch	0/190 (0,0)	1/70 (1,4)	
	Schmerzen Oberbauch	1/190 (0,5)	0/70 (0,0)	
	Rissige Lippen	1/190 (0,5)	0/70 (0,0)	

Studie	UE (SOC und PT)	Risankizumab Patienten mit Ereignis n/N (%)	Ustekinumab Patienten mit Ereignis n/N (%)	p-Wert[a]
	Mundtrockenheit	0/190 (0,0)	1/70 (1,4)	
	Magenerweiterung	1/190 (0,5)	0/70 (0,0)	
	Magengeschwür	1/190 (0,5)	0/70 (0,0)	
	Gastritis	1/190 (0,5)	0/70 (0,0)	
	Hiatushernie	1/190 (0,5)	0/70 (0,0)	
	Schmerzhaftes Schlucken	1/190 (0,5)	0/70 (0,0)	
	Zahnerkrankung	1/190 (0,5)	0/70 (0,0)	
	Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	27/190 (14,2)	6/70 (8,6)	
	Verletzung der Gliedmaßen	3/190 (1,6)	3/70 (4,3)	
	Arthropodenbiss	3/190 (1,6)	0/70 (0,0)	
	Kontusion	3/190 (1,6)	0/70 (0,0)	
	Gelenksverletzung	2/190 (1,1)	0/70 (0,0)	
	Meniskusverletzung	2/190 (1,1)	0/70 (0,0)	
	Tierbiss	1/190 (0,5)	0/70 (0,0)	
	Tierkratzer	1/190 (0,5)	0/70 (0,0)	
	Rückenverletzung	1/190 (0,5)	0/70 (0,0)	
	Verbrennung durch Chemikalien	1/190 (0,5)	0/70 (0,0)	
	Epikondylitis	0/190 (0,0)	1/70 (1,4)	
	Augenkontusion	1/190 (0,5)	0/70 (0,0)	
	Augenverletzung	1/190 (0,5)	0/70 (0,0)	
	Verletzung eines Augenlids	1/190 (0,5)	0/70 (0,0)	
	Sturz	0/190 (0,0)	1/70 (1,4)	
	Fibulafraktur	0/190 (0,0)	1/70 (1,4)	
	Fraktur des Fußes	1/190 (0,5)	0/70 (0,0)	
	Kopfverletzung	1/190 (0,5)	0/70 (0,0)	
	Bandruptur	1/190 (0,5)	0/70 (0,0)	
	Bänderzerrung	1/190 (0,5)	0/70 (0,0)	
	Muskelverletzung	1/190 (0,5)	0/70 (0,0)	
	Muskelzerrung	1/190 (0,5)	0/70 (0,0)	
	Nagelverletzung	1/190 (0,5)	0/70 (0,0)	
	Radiusfraktur	1/190 (0,5)	0/70 (0,0)	
	Wirbelsäulenkompressionsfraktur	1/190 (0,5)	0/70 (0,0)	
	Thermalverbrennung	0/190 (0,0)	1/70 (1,4)	
	Tibiafraktur	0/190 (0,0)	1/70 (1,4)	

Studie	UE (SOC und PT)	Risankizumab Patienten mit Ereignis n/N (%)	Ustekinumab Patienten mit Ereignis n/N (%)	p-Wert[a]
	Fraktur einer oberen Extremität	1/190 (0,5)	0/70 (0,0)	
	Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	22/190 (11,6)	9/70 (12,9)	
	Ermüdung	8/190 (4,2)	2/70 (2,9)	
	Erythem an der Injektionsstelle	5/190 (2,6)	0/70 (0,0)	
	Asthenie	1/190 (0,5)	2/70 (2,9)	
	Thoraxschmerz nicht kardialen Ursprungs	2/190 (1,1)	1/70 (1,4)	
	Ödem peripher	2/190 (1,1)	1/70 (1,4)	
	Periphere Schwellung	2/190 (1,1)	1/70 (1,4)	
	Fieber	2/190 (1,1)	1/70 (1,4)	
	Schmerzen an der Injektionsstelle	1/190 (0,5)	1/70 (1,4)	
	Zyste	0/190 (0,0)	1/70 (1,4)	
	Injektionsstelle Hämatom	1/190 (0,5)	0/70 (0,0)	
	Injektionsstelle juckend	1/190 (0,5)	0/70 (0,0)	
	Reaktion an der Injektionsstelle	0/190 (0,0)	1/70 (1,4)	
	Schwellung an der Injektionsstelle	1/190 (0,5)	0/70 (0,0)	
	Ödem am Ort eines medizinischen Apparates	1/190 (0,5)	0/70 (0,0)	
	Schmerz	1/190 (0,5)	0/70 (0,0)	
	Xerose	1/190 (0,5)	0/70 (0,0)	
	Untersuchungen	22/190 (11,6)	6/70 (8,6)	
	Kreatinphosphokinase im Blut erhöht	4/190 (2,1)	3/70 (4,3)	
	Lipase erhöht	3/190 (1,6)	1/70 (1,4)	
	Alanin-Aminotransferase erhöht	2/190 (1,1)	1/70 (1,4)	
	Amylase erhöht	1/190 (0,5)	1/70 (1,4)	
	Aspartat-Aminotransferase erhöht	1/190 (0,5)	1/70 (1,4)	
	Kreatinphosphokinase vom muscle-brain Typ im Blut erhöht	1/190 (0,5)	1/70 (1,4)	
	Körpertemperatur erhöht	1/190 (0,5)	1/70 (1,4)	
	glykolisiertes Hämoglobin erhöht	2/190 (1,1)	0/70 (0,0)	
	Gewicht erhöht	2/190 (1,1)	0/70 (0,0)	
	Fibrinogen im Blut erhöht	0/190 (0,0)	1/70 (1,4)	
	Laktatdehydrogenase im Blut erhöht	0/190 (0,0)	1/70 (1,4)	
	Blutdruck erhöht	1/190 (0,5)	0/70 (0,0)	
	Triglyzeride im Blut erhöht	1/190 (0,5)	0/70 (0,0)	

Studie	UE (SOC und PT)	Risankizumab Patienten mit Ereignis n/N (%)	Ustekinumab Patienten mit Ereignis n/N (%)	p-Wert[a]
	C-reaktives Protein erhöht	1/190 (0,5)	0/70 (0,0)	
	Elektrokardiogramm anomal	1/190 (0,5)	0/70 (0,0)	
	Gamma-Glutamyltransferase erhöht	1/190 (0,5)	0/70 (0,0)	
	Leberfunktionstest erhöht	1/190 (0,5)	0/70 (0,0)	
	Mycobacterium tuberculosis-Komplex-Test	1/190 (0,5)	0/70 (0,0)	
	Gewicht erniedrigt	1/190 (0,5)	0/70 (0,0)	
	Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	16/190 (8,4)	9/70 (12,9)	
	Schmerzen im Oropharynx	5/190 (2,6)	1/70 (1,4)	
	Sinus Sekretstauung	2/190 (1,1)	2/70 (2,9)	
	Husten	2/190 (1,1)	0/70 (0,0)	
	Rhinorrhoe	2/190 (1,1)	0/70 (0,0)	
	Asthma	0/190 (0,0)	1/70 (1,4)	
	chronisch-obstruktive Lungenerkrankung	1/190 (0,5)	0/70 (0,0)	
	Dysphonie	1/190 (0,5)	0/70 (0,0)	
	Dyspnoe	0/190 (0,0)	1/70 (1,4)	
	Kongestion der unteren Atemwege	0/190 (0,0)	1/70 (1,4)	
	Nasenpolypen	0/190 (0,0)	1/70 (1,4)	
	Beschwerden im Oropharynx	0/190 (0,0)	1/70 (1,4)	
	Pharnygealzyste	1/190 (0,5)	0/70 (0,0)	
	Lungensarkoidose	1/190 (0,5)	0/70 (0,0)	
	allergische Rhinitis	0/190 (0,0)	1/70 (1,4)	
	Schlafapnoe-Syndrom	1/190 (0,5)	0/70 (0,0)	
	Niesen	0/190 (0,0)	1/70 (1,4)	
	Rachenreizung	1/190 (0,5)	0/70 (0,0)	
	Hypertrophie der Tonsillen	0/190 (0,0)	1/70 (1,4)	
	Entzündung der oberen Luftwege	1/190 (0,5)	0/70 (0,0)	
	Erkrankungen des Nervensystems	12/190 (6,3)	10/70 (14,3)	
	Kopfschmerz	9/190 (4,7)	5/70 (7,1)	
	Ischialgie	2/190 (1,1)	0/70 (0,0)	
	Synkope	0/190 (0,0)	2/70 (2,9)	0,072
	Zervikobrachialsyndrom	1/190 (0,5)	0/70 (0,0)	
	Schwindelgefühl	0/190 (0,0)	1/70 (1,4)	

Studie	UE (SOC und PT)	Risankizumab Patienten mit Ereignis n/N (%)	Ustekinumab Patienten mit Ereignis n/N (%)	p-Wert[a]
	Hypoästhesie	0/190 (0,0)	1/70 (1,4)	
	Radikulopathie des Lumbosakralbereichs	1/190 (0,5)	0/70 (0,0)	
	Migräne	0/190 (0,0)	1/70 (1,4)	
	Periphere Neuropathie	1/190 (0,5)	0/70 (0,0)	
	Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	12/190 (6,3)	5/70 (7,1)	
	Hyperlipidämie	3/190 (1,6)	0/70 (0,0)	
	Hypertriglyzeridämie	3/190 (1,6)	0/70 (0,0)	
	Diabetes mellitus	1/190 (0,5)	1/70 (1,4)	
	Gicht	1/190 (0,5)	1/70 (1,4)	
	Diabetes mellitus Typ 2	1/190 (0,5)	1/70 (1,4)	
	anomaler Gewichtsverlust	0/190 (0,0)	1/70 (1,4)	
	Dyslipidämie	1/190 (0,5)	0/70 (0,0)	
	Hyperamylasämie	1/190 (0,5)	0/70 (0,0)	
	Hypercholesterinämie	0/190 (0,0)	1/70 (1,4)	
	Hyperglykämie	1/190 (0,5)	0/70 (0,0)	
	Vitamin D-Mangel	1/190 (0,5)	0/70 (0,0)	
	Gefäßerkrankungen	9/190 (4,7)	6/70 (8,6)	
	Hypertonie	7/190 (3,7)	4/70 (5,7)	
	Hämatom	1/190 (0,5)	0/70 (0,0)	
	Hitzewallung	0/190 (0,0)	1/70 (1,4)	
	periphere Venenerkrankung	0/190 (0,0)	1/70 (1,4)	
	Thrombophlebitis	1/190 (0,5)	0/70 (0,0)	
	Herzerkrankungen	8/190 (4,2)	2/70 (2,9)	
	atrioventrikulärer Block ersten Grades	1/190 (0,5)	1/70 (1,4)	
	Koronare Herzerkrankung	1/190 (0,5)	1/70 (1,4)	
	Palpitationen	2/190 (1,1)	0/70 (0,0)	
	Angina pectoris instabil	1/190 (0,5)	0/70 (0,0)	
	atrioventrikulärer Block	0/190 (0,0)	1/70 (1,4)	
	Bradykardie	0/190 (0,0)	1/70 (1,4)	
	Herzaneurysma	1/190 (0,5)	0/70 (0,0)	
	Herzventrikelthrombose	1/190 (0,5)	0/70 (0,0)	
	Linksherzinsuffizienz	1/190 (0,5)	0/70 (0,0)	
	Mitralklappeninsuffizienz	1/190 (0,5)	0/70 (0,0)	

Studie	UE (SOC und PT)	Risankizumab Patienten mit Ereignis n/N (%)	Ustekinumab Patienten mit Ereignis n/N (%)	p-Wert[a]
	Prinzmetal-Angina	1/190 (0,5)	0/70 (0,0)	
	Sinustachykardie	1/190 (0,5)	0/70 (0,0)	
	Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	6/190 (3,2)	4/70 (5,7)	
	Papillom der Haut	2/190 (1,1)	1/70 (1,4)	
	melanozytischer Nävus	0/190 (0,0)	2/70 (2,9)	0,072
	Anogenitalwarze	1/190 (0,5)	0/70 (0,0)	
	Basalzellkarzinom	1/190 (0,5)	0/70 (0,0)	
	Plattenepithelkarzinom der Haut	1/190 (0,5)	0/70 (0,0)	
	Uterusleiomyom	0/190 (0,0)	1/70 (1,4)	
	vulvovaginale Warzen	1/190 (0,5)	0/70 (0,0)	
	Erkrankungen der Nieren und Harnwege	6/190 (3,2)	3/70 (4,3)	
	Ureterolithiasis	2/190 (1,1)	0/70 (0,0)	
	Harnstein	1/190 (0,5)	0/70 (0,0)	
	Proteinurie	0/190 (0,0)	1/70 (1,4)	
	Nierenkolik	1/190 (0,5)	0/70 (0,0)	
	Nierenzyste	0/190 (0,0)	1/70 (1,4)	
	Nierenschmerz	1/190 (0,5)	0/70 (0,0)	
	Harninkontinenz	0/190 (0,0)	1/70 (1,4)	
	Harnretention	1/190 (0,5)	0/70 (0,0)	
	Psychiatrische Erkrankungen	6/190 (3,2)	2/70 (2,9)	
	Affekterkrankung	2/190 (1,1)	0/70 (0,0)	
	Depression	1/190 (0,5)	1/70 (1,4)	
	Stress	1/190 (0,5)	1/70 (1,4)	
	Schlaflosigkeit	1/190 (0,5)	0/70 (0,0)	
	Panikattacke	1/190 (0,5)	0/70 (0,0)	
	Schlafstörung	1/190 (0,5)	0/70 (0,0)	
	Augenerkrankungen	3/190 (1,6)	4/70 (5,7)	0,087
	trockenes Auge	0/190 (0,0)	2/70 (2,9)	0,072
	Mouches volantes	2/190 (1,1)	0/70 (0,0)	
	Katarakt	1/190 (0,5)	0/70 (0,0)	
	Chalazion	0/190 (0,0)	1/70 (1,4)	
	Glaukom	0/190 (0,0)	1/70 (1,4)	

Studie	UE (SOC und PT)	Risankizumab Patienten mit Ereignis n/N (%)	Ustekinumab Patienten mit Ereignis n/N (%)	p-Wert[a]
	Augenbeschwerden	0/190 (0,0)	1/70 (1,4)	
	Pinguecula	1/190 (0,5)	0/70 (0,0)	
	Leber- und Gallenerkrankungen	3/190 (1,6)	1/70 (1,4)	
	Leberfunktion anomal	2/190 (1,1)	0/70 (0,0)	
	arzneimittelbedingter Leberschaden	0/190 (0,0)	1/70 (1,4)	
	Hypertransaminasämie	1/190 (0,5)	0/70 (0,0)	
	Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	2/190 (1,1)	1/70 (1,4)	
	Leukopenie	0/190 (0,0)	1/70 (1,4)	
	Lymphadenitis	1/190 (0,5)	0/70 (0,0)	
	Neutropenie	1/190 (0,5)	0/70 (0,0)	
	Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	2/190 (1,1)	1/70 (1,4)	
	Ohrschmerzen	1/190 (0,5)	0/70 (0,0)	
	Tinnitus	0/190 (0,0)	1/70 (1,4)	
	Lagerungsvertigo	1/190 (0,5)	0/70 (0,0)	
	Erkrankungen des Immunsystems	2/190 (1,1)	1/70 (1,4)	
	Überempfindlichkeit	0/190 (0,0)	1/70 (1,4)	
	Sarkoidose	1/190 (0,5)	0/70 (0,0)	
	jahreszeitbedingte Allergie	1/190 (0,5)	0/70 (0,0)	
	Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	3/190 (1,6)	0/70 (0,0)	
	Metrorrhagie	1/190 (0,5)	0/70 (0,0)	
	Prostatitis	1/190 (0,5)	0/70 (0,0)	
	Prostatomegalie	1/190 (0,5)	0/70 (0,0)	
	Chirurgische und medizinische Eingriffe	1/190 (0,5)	1/70 (1,4)	
	eingeleiteter Abort	0/190 (0,0)	1/70 (1,4)	
	Zahnextraktion	1/190 (0,5)	0/70 (0,0)	
	Soziale Umstände	1/190 (0,5)	0/70 (0,0)	
	Trauerreaktionen	1/190 (0,5)	0/70 (0,0)	

a: Exakter Test von Fisher (wird nur dargestellt bei < 0,10)

MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; PT: Preferred Term nach MedDRA; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SAF: Safety Analysis Set; SOC: Systemorganklasse nach MedDRA; UE: Unerwünschtes Ereignis

Bei Betrachtung der gepoolten Analyse zeigten sich bezüglich der einzelnen UE anhand des exakten Tests von Fisher (p-Wert < 0,05) keine signifikanten Nachteile zuungunsten von Risankizumab. Es zeigte sich bei zwei PT, nämlich bei Furunkel und Übelkeit, eine statistisch signifikante Überlegenheit von Risankizumab gegenüber Ustekinumab in der Metaanalyse der Studien UltIMMa-1 und UltIMMa-2 (jeweils 0,0 % versus 4,3 %; p-Wert: 0,019).

Tabelle 4-69: Ergebnisse für SUE sortiert nach Systemorganklassen (SOC) in der Metaanalyse der RCT UltIMMa-1 und UltIMMa-2 bei Erwachsenen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF-Population)

Studie	SUE (SOC und PT)	Risankizumab Patienten mit Ereignis n/N (%)	Ustekinumab Patienten mit Ereignis n/N (%)	p-Wert[a]
UltIMMa-1 + UltIMMa-2	**Herzerkrankungen**	4/190 (2,1)	0/70 (0,0)	
	Angina pectoris instabil	1/190 (0,5)	0/70 (0,0)	
	Herzaneurysma	1/190 (0,5)	0/70 (0,0)	
	Herzventrikelthrombose	1/190 (0,5)	0/70 (0,0)	
	koronare Herzerkrankung	1/190 (0,5)	0/70 (0,0)	
	Linksherzinsuffizienz	1/190 (0,5)	0/70 (0,0)	
	Mitralklappeninsuffizienz	1/190 (0,5)	0/70 (0,0)	
	Prinzmetal-Angina	1/190 (0,5)	0/70 (0,0)	
	Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	3/190 (1,6)	1/70 (1,4)	
	lumbale spinale Stenose	1/190 (0,5)	1/70 (1,4)	
	Arthralgie	1/190 (0,5)	0/70 (0,0)	
	Bandscheibenprotrusion	1/190 (0,5)	0/70 (0,0)	
	Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	3/190 (1,6)	0/70 (0,0)	
	Magenerweiterung	1/190 (0,5)	0/70 (0,0)	
	gastroösophageale Refluxerkrankung	1/190 (0,5)	0/70 (0,0)	
	Hiatushernie	1/190 (0,5)	0/70 (0,0)	
	Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	1/190 (0,5)	1/70 (1,4)	
	Sturz	0/190 (0,0)	1/70 (1,4)	
	Fibulafraktur	0/190 (0,0)	1/70 (1,4)	
	Meniskusverletzung	1/190 (0,5)	0/70 (0,0)	
	Tibiafraktur	0/190 (0,0)	1/70 (1,4)	
	Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	2/190 (1,1)	0/70 (0,0)	
	Basalzellkarzinom	1/190 (0,5)	0/70 (0,0)	

Studie	SUE (SOC und PT)	Risankizumab Patienten mit Ereignis n/N (%)	Ustekinumab Patienten mit Ereignis n/N (%)	p-Wert[a]
	Plattenepithelkarzinom der Haut	1/190 (0,5)	0/70 (0,0)	
	Augenerkrankungen	0/190 (0,0)	1/70 (1,4)	
	Glaukom	0/190 (0,0)	1/70 (1,4)	
	Leber- und Gallenerkrankungen	0/190 (0,0)	1/70 (1,4)	
	arzneimittelbedingter Leberschaden	0/190 (0,0)	1/70 (1,4)	
	Infektionen und parasitäre Erkrankungen	0/190 (0,0)	1/70 (1,4)	
	Sinusitis	0/190 (0,0)	1/70 (1,4)	
	Erkrankungen der Nieren und Harnwege	1/190 (0,5)	0/70 (0,0)	
	Nierenkolik	1/190 (0,5)	0/70 (0,0)	
	Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	1/190 (0,5)	0/70 (0,0)	
	Lungensarkoidose	1/190 (0,5)	0/70 (0,0)	
	Chirurgische und medizinische Eingriffe	0/190 (0,0)	1/70 (1,4)	
	eingeleiteter Abort	0/190 (0,0)	1/70 (1,4)	
	Gefäßerkrankungen	1/190 (0,5)	0/70 (0,0)	
	Thrombophlebitis	1/190 (0,5)	0/70 (0,0)	

a: Exakter Test von Fisher (wird nur dargestellt bei p-Wert: < 0,10)

MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; PT: Preferred Term nach MedDRA; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SAF: Safety Analysis Set; SOC: Systemorganklasse nach MedDRA; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis

Es trat in keiner der Behandlungsgruppen ein SUE gehäuft auf. Es ergab sich auch anhand des exakten Tests von Fisher kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Tabelle 4-70: Ergebnisse für UE, die zum Therapieabbruch führten, sortiert nach Systemorganklassen (SOC) in der Metaanalyse der RCT UltIMMa-1 und UltIMMa-2 bei Erwachsenen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF-Population)

Studie	UE, die zum Therapieabbruch führten (SOC and PT)	Risankizumab Patienten mit Ereignis n/N (%)	Ustekinumab Patienten mit Ereignis n/N (%)	p-Wert[a]
UltIMMa-1 + UltIMMa-2	**Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort**	1/190 (0,5)	0/70 (0,0)	
	Ödem peripher	1/190 (0,5)	0/70 (0,0)	
	Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	0/190 (0,0)	1/70 (1,4)	
	Psoriasis arthropathica	0/190 (0,0)	1/70 (1,4)	
	Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	0/190 (0,0)	1/70 (1,4)	
	Psoriasis	0/190 (0,0)	1/70 (1,4)	

a: Exakter Test von Fisher (wird nur dargestellt bei < 0,10)

MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; PT: Preferred Term nach MedDRA; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SAF: Safety Analysis Set; SOC: Systemorganklasse nach MedDRA; UE: Unerwünschtes Ereignis

Es ergab sich bezüglich der einzelnen UE, die zum Therapieabbruch führten, anhand des exakten Tests von Fisher kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Da ausschließlich die Ergebnisse der Metaanalyse präsentiert werden, wird auf eine Darstellung anhand eines Forest-Plots verzichtet.

Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist in Abschnitt 4.3.1.2.1 dargestellt.

4.3.1.3.2 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.

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

– Subgruppenanalysen sind nur für die Merkmale (zum Beispiel Alter) durchzuführen, bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens zehn Patienten umfassen.

- Subgruppenanalysen sind für binäre Ereignisse je Merkmal nur dann durchzuführen, wenn in einer der Subgruppen mindestens zehn 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 den UE-Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE) müssen Subgruppenanalysen unabhängig vom Vorliegen statistischer Signifikanz in der Gesamtpopulation dargestellt werden.
- Bei Vorliegen mehrerer Studien und Durchführung von Metaanalysen zu diesen Studien gelten die zuvor genannten Kriterien für die jeweilige Metaanalyse, nicht für die Einzelstudien.
- Für Studien des pharmazeutischen Unternehmers sind entsprechende Analysen für alle benannten Effektmodifikatoren zu allen relevanten Endpunkten nach den zuvor genannten Kriterien vorzulegen und daher gegebenenfalls posthoc durchzuführen.
- Wird für die Nutzenbewertung nur die Teilpopulation einer Studie herangezogen (zum Beispiel wegen Zulassungsbeschränkungen, aufgrund von durch den Gemeinsamen Bundesausschuss 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.

Tabelle 4-71: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen je Endpunkt für die Metaanalyse der RCT UltIMMa-1 und UltIMMa-2

Endpunkt Studie	**Alter**
Todesfälle[a]	
Metaanalyse	n. d.
Mittlere Veränderung des PASI von Baseline bis Woche 52	
Metaanalyse	●
Anteil der Patienten mit PASI 100 zu Woche 52	
Metaanalyse	●
Anteil der Patienten mit PASI 90 zu Woche 52	
Metaanalyse	●
Anteil der Patienten mit PASI 75 zu Woche 52	
Metaanalyse	●
Zeit bis zum ersten Erreichen von PASI 100	
Metaanalyse	●
Zeit bis zum ersten Erreichen von PASI 90	
Metaanalyse	●
Zeit bis zum ersten Erreichen von PASI 75	
Metaanalyse	●
Mittlere Veränderung der PSS (Juckreiz) von Baseline bis Woche 52	
Metaanalyse	●
Anteil der Patienten ohne Juckreiz (PSS Juckreiz von 0) zu Woche 52	
Metaanalyse	●
Zeit bis zum ersten Erreichen einer PSS (Juckreiz) von 0	
Metaanalyse	●
Mittlere Veränderung des DLQI von Baseline bis Woche 52	
Metaanalyse	●
Anteil der Patienten mit einem DLQI von 0 oder 1 zu Woche 52	
Metaanalyse	●
Zeit bis zum ersten Erreichen eines DLQI von 0 oder 1	
Metaanalyse	●
UE	
Metaanalyse	●
SUE	
Metaanalyse	●

Endpunkt Studie	**Alter**
UE, die zum Therapieabbruch führten[b]	
Metaanalyse	n. d.

●: A priori geplante Subgruppenanalyse. n. d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt.

a: Da in keiner der beiden Studien Todesfälle in der relevanten Teilpopulation im Teilanwendungsgebiet B auftraten, wurde auf die Darstellung der Subgruppenergebnisse für die Todesfälle verzichtet.

b: Subgruppenvariablen werden aufgrund von zu wenigen Patienten/Ereignissen nicht dargestellt.

DLQI: Dermatology Life Quality; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; PSS: Psoriasis Symptoms Scale; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-72 die Ergebnisse der Interaktionsterme für alle Subgruppenanalysen je Endpunkt in tabellarischer Form dar, und zwar für jede einzelne Studie separat. Kennzeichnen Sie dabei statistisch signifikante (p < 0,05) Interaktionsterme.

Tabelle 4-72: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für die Metaanalyse der RCT UltIMMa-1 und UltIMMa-2

Endpunkt Studie	**Alter**
Todesfälle[a]	
Metaanalyse	k. A.
Mittlere Veränderung des PASI von Baseline bis Woche 52	
Metaanalyse	p = 0,269
Anteil der Patienten mit PASI 100 zu Woche 52	
Metaanalyse	p = 0,105
Anteil der Patienten mit PASI 90 zu Woche 52	
Metaanalyse	NB
Anteil der Patienten mit PASI 75 zu Woche 52	
Metaanalyse	NB
Zeit bis zum ersten Erreichen von PASI 100	
Metaanalyse	p = 0,175
Zeit bis zum ersten Erreichen von PASI 90	
Metaanalyse	p = 0,175
Zeit bis zum ersten Erreichen von PASI 75	
Metaanalyse	p = 0,397
Mittlere Veränderung der PSS (Juckreiz) von Baseline bis Woche 52	
Metaanalyse	**p = 0,001**
Anteil der Patienten ohne Juckreiz (PSS Juckreiz von 0) zu Woche 52	

Endpunkt Studie	**Alter**
Metaanalyse	**p = 0,004**
Zeit bis zum ersten Erreichen einer PSS (Juckreiz) von 0	
Metaanalyse	p = 0,064
Mittlere Veränderung des DLQI von Baseline bis Woche 52	
Metaanalyse	p = 0,100
Anteil der Patienten mit einem DLQI von 0 oder 1 zu Woche 52	
Metaanalyse	p = 0,254
Zeit bis zum ersten Erreichen eines DLQI von 0 oder 1	
Metaanalyse	**p = 0,048**
UE	
Metaanalyse	p = 0,353
SUE	
Metaanalyse	p = 0,960
UE, die zum Therapieabbruch führten	
Metaanalyse	-[b]
a: Da in keiner der beiden Studien Todesfälle in der relevanten Teilpopulation im Teilanwendungsgebiet B auftraten, wurde auf die Darstellung der Subgruppenergebnisse für die Todesfälle verzichtet. b: Subgruppenvariable wird aufgrund von zu wenigen Patienten/Ereignissen nicht dargestellt. DLQI: Dermatology Life Quality; k. A.: Keine Angabe; NB: Nicht erreicht oder nicht berechenbar; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; PSS: Psoriasis Symptoms Scale; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis	

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 drei genannten Endpunkte für das kombinierte Merkmal Geschlecht/Schweregrad mit den vier Ausprägungen weiblich/niedrig, weiblich/hoch, männlich/niedrig und männlich/hoch.

Sofern die vorliegenden Studien beziehungsweise Daten für eine Metaanalyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Ergebnisse mithilfe einer Metaanalyse quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Metaanalyse (als Forest-Plot) dar.

Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Metaanalyse durchführen beziehungsweise wenn Sie nicht alle Studien in die Metaanalyse einschließen.

Sofern Informationen beziehungsweise Ergebnisse zu durchgeführten Subgruppenanalysen für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU Dossiers zu verweisen.

Metaanalyse der Studien UltIMMa-1 und UltIMMa-2

Im Folgenden werden die Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die patientenrelevanten dichotomen und kontinuierlichen Endpunkte für die patientenindividuelle Metaanalyse der UltIMMa-1- und UltIMMa-2-Studien in der Teilpopulation B gemäß den in Abschnitt 4.2.5.5 erläuterten statistischen Verfahren dargestellt. Da ausschließlich die Ergebnisse der Metaanalyse präsentiert werden, wird auf eine Darstellung anhand eines Forest-Plots verzichtet. Wenn ein Beleg für eine Interaktion (p-Wert des Interaktionstests < 0,05) in einer Subgruppe vorliegt, werden die Subgruppenanalysen in diesem Abschnitt dargestellt. Zu beachten gilt, dass aufgrund der Vielzahl der Subgruppenanalysen auch rein zufällig 5 % der Tests einen p-Wert kleiner als 0,05 haben, welche dann zu falsch positiven Aussagen führen können.

Es werden Subgruppenanalysen regelhaft nur dann dargestellt, falls jede Subgruppe mindestens zehn Personen umfasst und bei binären Daten mindestens zehn Ereignisse in einer der Subgruppen aufgetreten sind, sonst wird die Aussagekraft dieser Subgruppenergebnisse als sehr stark eingeschränkt erachtet und nicht im vorliegenden Modul dargestellt.

Es wird ausschließlich das Subgruppenmerkmal Alter dargestellt, da dieses für den Evidenztransfer von besonderer Relevanz ist (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

In den folgenden Abschnitten (Abschnitt 4.3.1.3.2.1 bis 4.3.1.3.2.5) werden jeweils für jeden Endpunkt zunächst die p-Werte der Interaktionstests dargestellt, ergibt sich dann ein Beleg ($p < 0,05$) für eine Effektmodifikation, wird diese Subgruppenbetrachtung detailliert für den entsprechenden Endpunkt präsentiert.

4.3.1.3.2.1 Todesfälle – Subgruppen

Da in keiner der beiden Studien Todesfälle in der relevanten Teilpopulation im Teilanwendungsgebiet B auftraten, wurde auf die Darstellung der Subgruppenergebnisse für die Todesfälle verzichtet.

4.3.1.3.2.2 PASI – Subgruppen

Für den Evidenztransfer von erwachsenen Patienten auf die pädiatrische Population ist insbesondere die Subgruppe Alter von zentraler Bedeutung. Im Fokus der nachfolgenden Darstellung steht daher ausschließlich die Subgruppe Alter, da diese für die Übertragbarkeit der Evidenz auf Kinder und Jugendliche ab 6 Jahren relevant ist. Für die Darstellung weiterer Subgruppenanalysen wird auf das abgeschlossene Nutzenbewertungsverfahren von Risankizumab bei erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Psoriasis verwiesen.

Metaanalyse der Studien UltIMMa-1 und UltIMMa-2

In Tabelle 4-73 sind die p-Werte der Interaktionstests für den Endpunkt PASI der Metaanalyse der Studien UltIMMa-1 und UltIMMa-2 dargestellt.

Tabelle 4-73: Interaktionstest der Subgruppenanalyse für PASI (Responder) zu Woche 52 aus der patientenindividuellen Metaanalyse der RCT UltIMMa-1 und UltIMMa-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population)

Merkmal	Subgruppe	Interaktionstest (p-Wert[a]) für Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe		
		Anteil der Patienten mit PASI 100 zu Woche 52	Anteil der Patienten mit PASI 90 zu Woche 52	Anteil der Patienten mit PASI 75 zu Woche 52
Alter	< 40 Jahre; ≥ 40 – < 65 Jahre; ≥ 65 Jahre	0,105	NB[b]	NB[b]

a: Basierend auf einem generalisierten linearen Modell für das RR mit Behandlung, Studie, Subgruppenvariable als Kovariablen und Subgruppenvariable*Behandlung als Interaktionsterm im Modell

b: Nicht berechenbar, da Modell nicht konvergiert (0 oder 100 % Ereignisse in einer der Subgruppen)

p-Wert < 0,05 fett geschrieben

ITT: Intention-to-Treat; NB: Nicht berechenbar; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RR: Relatives Risiko

Es ergaben sich bezüglich der Responderanalyse zum Anteil der Patienten mit vollständiger Erscheinungsfreiheit (PASI 100), sowie zum Anteil der Patienten mit PASI 90 und PASI 75 in der Metaanalyse der RCT UltIMMa-1 und UltIMMa-2 keine Belege auf eine Effektmodifikation beim Merkmal Alter.

4.3.1.3.2.3 PSS (Juckreiz) – Subgruppen

Metaanalyse der Studien UltIMMa-1 und UltIMMa-2

In Tabelle 4-74 sind die p-Werte der Interaktionstests für den Endpunkt PSS (Juckreiz) der Metaanalyse der Studien UltIMMa-1 und UltIMMa-2 dargestellt. Die Ergebnisse der untersuchten Subgruppen für das Subgruppenmerkmal Alter, bei denen sich ein Beleg für eine

Effektmodifikation ergeben hat (p-Wert des Interaktionstests < 0,05), sind in Tabelle 4-75 und Tabelle 4-76 dargestellt.

Tabelle 4-74: Interaktionstest der Subgruppenanalyse für den Endpunkt PSS (Juckreiz) aus der patientenindividuellen Metaanalyse der RCT UltIMMa-1 und UltIMMa-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population)

Merkmal	Subgruppe	Interaktionstest (p-Wert[a]) für Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe	
		Mittlere Veränderung der PSS (Juckreiz) von Baseline bis Woche 52	Anteil der Patienten ohne Juckreiz (PSS Juckreiz von 0) zu Woche 52
Alter	< 40 Jahre; ≥ 40 – < 65 Jahre; ≥ 65 Jahre	**0,001**	**0,004**

a: Für dichotome Endpunkte basierend auf einem generalisierten linearen Modell für das RR mit Behandlung, Studie, Subgruppenvariable als Kovariablen und Subgruppenvariable*Behandlung als Interaktionsterm im Modell/für stetige Endpunkte basierend auf einem ANCOVA-Modell mit Ausgangswert, Behandlung, Studie, Subgruppenvariable als Kovariablen und Subgruppenvariable*Behandlung als Interaktionsterm im Modell

p-Wert < 0,05 fett geschrieben

ANCOVA: Kovarianzanalyse; ITT: Intention-to-Treat; PSS: Psoriasis Symptoms Scale; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RR: Relatives Risiko

Tabelle 4-75: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die mittlere Veränderung der PSS (Juckreiz) von Baseline bis Woche 52 aus der patientenindividuellen Metaanalyse der RCT UltIMMa-1 und UltIMMa-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population)

Merkmal	Risankizumab				Ustekinumab				Risankizumab vs. Ustekinumab
	N	Baseline MW (SD)	Woche 52 MW (SD)	Δ LS MW (SE)[1]	N	Baseline MW (SD)	Woche 52 MW (SD)	Δ LS MW (SE)[1]	Differenz Δ [95 %-KI][a] p-Wert[b]
Alter: p-Wert der Interaktion: 0,001									
< 40 Jahre	47	2,34 (1,18)	0,36 (0,74)	-2,03 (0,11)	18	2,61 (1,24)	0,33 (0,84)	-2,12 (0,18)	0,080 [-0,35; 0,52] 0,290
≥ 40 – < 65 Jahre	92	2,38 (1,11)	0,39 (0,65)	-2,00 (0,08)	31	2,32 (1,01)	1,31 (1,10)	-1,06 (0,14)	-0,94 [-1,26; -0,62] < 0,001
≥ 65 Jahre	10	2,30 (1,16)	0,20 (0,42)	-2,14 (0,19)	7	2,43 (1,13)	0,57 (0,79)	-1,80 (0,23)	-0,33 [-0,98; 0,31] 0,896

Merkmal	Risankizumab				Ustekinumab				Risankizumab vs. Ustekinumab
	N	Baseline MW (SD)	Woche 52 MW (SD)	Δ LS MW (SE)[1]	N	Baseline MW (SD)	Woche 52 MW (SD)	Δ LS MW (SE)[1]	Differenz Δ [95 %-KI][a] p-Wert[b]
a: Basierend auf einem ANCOVA-Modell mit Ausgangswert, Behandlung, Studie und Subgruppenvariable als Kovariablen. Eine Differenz Δ < 0 bedeutet einen Vorteil von Risankizumab ggü. Ustekinumab. b: p-Wert anhand des van Elteren-Tests ANCOVA: Kovarianzanalyse; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; LS MW: Least-Squares-Mittelwert; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten mit Baseline und mindestens einem folgenden Wert; PSS: Psoriasis Symptoms Scale; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; Δ: Veränderung im Vergleich zu Baseline nach 52 Wochen									

Für die mittlere Veränderung der PSS (Juckreiz) zeigte sich in der Metaanalyse der RCT UltIMMa-1 und UltIMMa-2 jeweils eine statistisch signifikante Interaktion durch das Alter der Patienten (p-Wert des Interaktionstests: 0,001).

In der Subgruppe der unter 40-jährigen Patienten zeigte sich sowohl in der Risankizumab-Gruppe als auch in der Ustekinumab-Gruppe eine Verbesserung der PSS (Juckreiz) um -2,03 bzw. um -2,12. Der Unterschied war nicht statistisch signifikant. Die Effektschätzer der 45- bis 65-jährigen Patienten und der über 65-jährigen Patienten zeigten zugunsten von Risankizumab, wobei der Unterschied nur in der Subgruppe der 40 – 65-Jährigen statistisch signifikant war und nur diesen Endpunkt betrifft, was auf ein zufälliges Ergebnis deutet. Ein Beleg für eine nutzenbewertungsrelevante Effektmodifikation liegt daher nicht vor.

Tabelle 4-76: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für PSS (Juckreiz) von 0 (Responder) zu Woche 52 aus der patientenindividuellen Metaanalyse der RCT UltIMMa-1 und UltIMMa-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population)

Merkmal	Risankizumab	Ustekinumab	Risankizumab vs. Ustekinumab		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR[a] [95 %-KI] p-Wert	OR[a] [95 %-KI] p-Wert	RD[a] [95 %-KI] p-Wert
Alter: p-Wert der Interaktion: 0,004					
< 40 Jahre	44/56 (78,6)	15/22 (68,2)	1,12 [0,81; 1,55] 0,501	1,61 [0,53; 4,91] 0,402	8,58 [-14,38; 31,54] 0,464
≥ 40 – < 65 Jahre	82/121 (67,8)	8/40 (20,0)	3,40 [1,80; 6,39] < 0,001	8,44 [3,55; 20,08] < 0,001	47,80 [32,83; 62,78] < 0,001
≥ 65 Jahre	10/13 (76,9)	4/8 (50,0)	1,83 [0,24; 14,04] 0,561	4,03 [0,53; 30,71] 0,178	39,24 [-6,51; 84,98] 0,093

Merkmal	Risankizumab	Ustekinumab	Risankizumab vs. Ustekinumab		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR[a] [95 %-KI] p-Wert	OR[a] [95 %-KI] p-Wert	RD[a] [95 %-KI] p-Wert
a: Basierend auf einem generalisierten linearen Modell mit Behandlung und Studie als Kovariablen mit einem Logit-Link für die Berechnung des OR, mit einem Log-Link für die Berechnung des RR bzw. mit der natürlichen Link-Funktion für die Berechnung der RD. Eine RR oder OR von > 1 bzw. eine RD > 0 bedeutet einen Vorteil von Risankizumab ggü. Ustekinumab. ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; OR: Odds Ratio; PSS: Psoriasis Symptoms Scale; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko					

Für die Responderanalyse zu Woche 52 in der Metaanalyse der RCT UltIMMa-1 und UltIMMa-2 ergab sich bezüglich des Merkmals Alter (p-Wert des Interaktionstests: 0,004) eine statistisch signifikante Interaktion.

In jeder der Alterssubgruppen zeigte der Effektschätzer zugunsten von Risankizumab, wobei der Behandlungsunterschied ausschließlich in der Subgruppe der 40- bis 65-jährigen Patienten statistisch signifikant war. Ein Beleg für eine nutzenbewertungsrelevante Effektmodifikation liegt daher nicht vor.

4.3.1.3.2.4 Gesundheitsbezogene Lebensqualität, erhoben mittels des DLQI – Subgruppen

Metaanalyse der Studien UltIMMa-1 und UltIMMa-2

In Tabelle 4-77 sind die p-Werte der Interaktionstests für die gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels DLQI der Metaanalyse der Studien UltIMMa-1 und UltIMMa-2 dargestellt.

Tabelle 4-77: Interaktionstest der Subgruppenanalyse für den Endpunkt DLQI aus der patientenindividuellen Metaanalyse der RCT UltIMMa-1 und UltIMMa-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population)

Merkmal	Subgruppe	Interaktionstest (p-Wert[a]) für Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe	
		Mittlere Veränderung des DLQI von Baseline bis Woche 52	Anteil der Patienten mit einem DLQI von 0 oder 1 zu Woche 52
Alter	< 40 Jahre; ≥ 40 – < 65 Jahre; ≥ 65 Jahre	0,100	0,254

a: Für dichotome Endpunkte basierend auf einem generalisierten linearen Modell für das RR mit Behandlung, Studie, Subgruppenvariable als Kovariablen und Subgruppenvariable*Behandlung als Interaktionsterm im Modell/für stetige Endpunkte basierend auf einem ANCOVA-Modell mit Ausgangswert, Behandlung, Studie, Subgruppenvariable als Kovariablen und Subgruppenvariable*Behandlung als Interaktionsterm im Modell

p-Wert < 0,05 fett geschrieben

ANCOVA: Kovarianzanalyse; DLQI: Dermatology Life Quality; ITT: Intention-to-Treat; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RR: Relatives Risiko

Bezüglich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, gemessen mittels DLQI, ergab sich weder für die mittlere Veränderung des DLQI von Baseline zu Woche 52 noch für die Responderanalyse bezüglich des Anteils der Patienten mit einem DLQI von 0 oder 1 zu Woche 52 ein Beleg für eine Effektmodifikation beim Merkmal Alter.

4.3.1.3.2.5 Unerwünschte Ereignisse (UE) – Subgruppen

Metaanalyse der Studien UltIMMa-1 und UltIMMa-2

In Tabelle 4-78 sind die p-Werte der Interaktionstests für den Endpunkt UE der Metaanalyse der Studien UltIMMa-1 und UltIMMa-2 dargestellt.

Tabelle 4-78: Interaktionstest der Subgruppenanalyse für UE aus der patientenindividuellen Metaanalyse der RCT UltIMMa-1 und UltIMMa-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF-Population)

Merkmal	Subgruppe	Interaktionstest (p-Wert[a]) für Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe		
		UE	SUE	UE, die zum Therapieabbruch führten
Alter	< 40 Jahre; ≥ 40 – < 65 Jahre; ≥ 65 Jahre	0,353	0,960	-[b]

a: Basierend auf einem generalisierten linearen Modell für das RR mit Behandlung, Studie, Subgruppenvariable als Kovariablen und Subgruppenvariable*Behandlung als Interaktionsterm im Modell

b: Subgruppenvariable wird aufgrund von zu wenigen Patienten/Ereignissen nicht dargestellt.

p-Wert < 0,05 fett geschrieben

RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RR: Relatives Risiko; SAF: Safety Analysis Set; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis

Bezüglich der UE und SUE ergab sich in der Metaanalyse der RCT UltIMMa-1 und UltIMMa-2 kein Beleg für eine Effektmodifikation durch das untersuchte Merkmal Alter.

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

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen. Liegt die Recherche im EU-Dossier mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt, ist die Recherche zu aktualisieren. Die aktualisierte Recherche ist im Dossier darzustellen.

In den Fällen, in denen keine neuen Quellen identifiziert werden, kann auf das Rechercheergebnis im EU-Dossier verwiesen werden. Sofern neue Quellen identifiziert werden, sind die neuen Erkenntnisse entsprechend der Vorgaben aufzuarbeiten.

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 et cetera). *Benennen Sie sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie*

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Recherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken*
- *Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Sofern Angaben zur Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

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 Einbeziehungsweise 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.***

Sofern Informationen zu den Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

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.

Sofern ein Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte aus indirekten Vergleichen im EU-Dossier hinterlegt ist und dieser Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-79: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits-bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
Nicht zutreffend					
RCT: Randomisierte kontrollierte Studie					

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 4-80: 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>
Nicht zutreffend					

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Sofern Informationen zur Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend.

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

Sofern Informationen zur Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-81: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
Nicht zutreffend	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4F. 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 4F.

Tabelle 4-82: 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
Nicht zutreffend						
ITT: Intention-to-Treat; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-82 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

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.

Sofern Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-83: 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)
Nicht zutreffend	
RCT: Randomisierte kontrollierte Studie	

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 Metaanalysen 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.

Sofern eine Darstellung der Ergebnisse des indirekten Vergleichs entsprechend der oben beschriebenen Vorgaben im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt für den ein indirekter Vergleich vorgenommen wird fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. ***Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.***

Sofern Informationen beziehungsweise Ergebnisse zu durchgeführten Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

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

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen. Liegt die Recherche im EU-Dossier mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt, ist die Recherche zu aktualisieren. Die aktualisierte Recherche ist im Dossier darzustellen.

In den Fällen, in denen keine neuen Quellen identifiziert werden, kann auf das Rechercheergebnis im EU-Dossier verwiesen werden. Sofern neue Quellen identifiziert werden, sind die neuen Erkenntnisse entsprechend der Vorgaben aufzuarbeiten.

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 et cetera.).*** *Benennen Sie*

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Recherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken*
- *Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Sofern Angaben zur Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

Charakterisieren Sie nachfolgend die nicht randomisierten vergleichenden Studien. ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.***

Sofern Informationen zu den Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte der nicht randomisierten vergleichenden Studie auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4F. 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 4F.

Tabelle 4-84: 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		
Nicht zutreffend						

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-84 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

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.

Sofern ein Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte aus nicht randomisierten vergleichenden Studien im EU-Dossier hinterlegt ist und dieser Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-85: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits-bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
Nicht zutreffend					

4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Sofern Informationen zur Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-86: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
Nicht zutreffend	

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4F. 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 4F.

Tabelle 4-87: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
Nicht zutreffend				
ITT: Intention-to-Treat				

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-87 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- beziehungsweise des STROBE-Statements dar. Machen Sie dabei auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Sofern Ergebnisse zu nicht randomisierten vergleichenden Studien im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossier zu verweisen.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus nicht randomisierten vergleichenden Studien fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. ***Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.***

Sofern Informationen beziehungsweise Ergebnisse zu durchgeführten Subgruppenanalysen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

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

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen. Liegt die Recherche im EU-Dossier mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt, ist die Recherche zu aktualisieren. Die aktualisierte Recherche ist im Dossier darzustellen.

In den Fällen, in denen keine neuen Quellen identifiziert werden, kann auf das Rechercheergebnis im EU-Dossier verwiesen werden. Sofern neue Quellen identifiziert werden, sind die neuen Erkenntnisse entsprechend der Vorgaben aufzuarbeiten.

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 et cetera).*** *Benennen Sie für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie*

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Recherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken*
- *Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Sofern Angaben zur Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind, im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

4.3.2.3.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Nachfolgend sollen alle Studien (weitere Untersuchungen), die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie alle Studien (weitere Untersuchungen), 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 weiteren Untersuchungen, 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 weitere Untersuchungen, 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 weitere Untersuchungen, 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 4-88: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Zulassungs-studie (ja/nein)**	**Sponsor (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)**	**Studiendauer gegebenenfalls Datenschnitt**	**Therapiearme**
OptIMMize-1 (M19-977)	ja	ja	abgeschlossen	Teile 1, 3 und 4: 52 Wochen Teil 2: Bis zu 68 Wochen	Teil 1: Risankizumab 150 mg s.c. Teil 2: Risankizumab gewichtsbasiert 55 mg oder 150 mg s.c. Ustekinumab gewichtsbasiert 0,75 mg/kg, 45 mg oder 90 mg s.c. Teile 3 und 4: Risankizumab gewichtsbasiert 55 mg oder 150 mg s.c.
OptIMMize-2 (M19-973)	ja	ja	laufend	Bis zu 224 Wochen 1. Datenschnitt: 01.01.2025 Finaler Datenschnitt nach Studienende	Risankizumab gewichtsbasiert 55 mg oder 150 mg s.c.
s.c.: Subkutan					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-88 hat, das heißt. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Sofern Angaben zu Studien des pharmazeutischen Unternehmers im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Aufgelistet sind alle weiteren Untersuchungen mit finanzieller Beteiligung des pharmazeutischen Unternehmers für das zu bewertende Arzneimittel, die in der Indikation laufend sind oder durchgeführt wurden (Stand: 27. April 2026).

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-89 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Sofern Ausschlussgründe für Studien des pharmazeutischen Unternehmers im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-89: 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**
OptIMMize-1 (M19-977)	Die Studie OptIMMize-1 (M19-977) wurde bereits in Abschnitt 4.3.1 ergänzend dargestellt. Auf eine erneute Darstellung wird daher verzichtet.
OptIMMize-2 (M19-973)	Die Studie OptIMMize-2 (M19-973) ist eine offene Verlängerungsstudie der Studie OptIMMize-1 (M19-977). Patienten, die in diese Studie eintreten, wurden somit über einen Zeitraum von mindestens 52 Wochen entweder mit Ustekinumab gefolgt von Risankizumab, ausschließlich mit Risankizumab oder mit Risankizumab mit anschließenden therapiefreien Phasen behandelt und erhielten in diesem Zeitraum mindestens eine Dosis Risankizumab. Folglich eignen sich diese Patienten nicht für einen Evidenztransfer aus der gepoolten Analyse der Studien UltIMMa-1 und UltIMMa-2, da die Patienten in diesen Studien zu Studienbeginn naiv gegenüber Risankizumab waren. Eine Betrachtung von Patienten über die Studien OptIMMize-1 und OptIMMize-2 hinweg würde zudem zu einer längeren Beobachtungszeit (> 52 Wochen) als in den Studien UltIMMa-1 und UltIMMa-2 führen und ist daher ebenfalls für einen Evidenztransfer nicht geeignet. Aus diesen Gründen wird auf eine Darstellung der Studie OptIMMize-2 verzichtet.

4.3.2.3.1.2 Studien aus der bibliografischen Recherche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Recherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (das heißt über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Recherche 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 4C.

[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 drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

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

Sofern Angaben zu Studien aus der bibliographischen Recherche im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

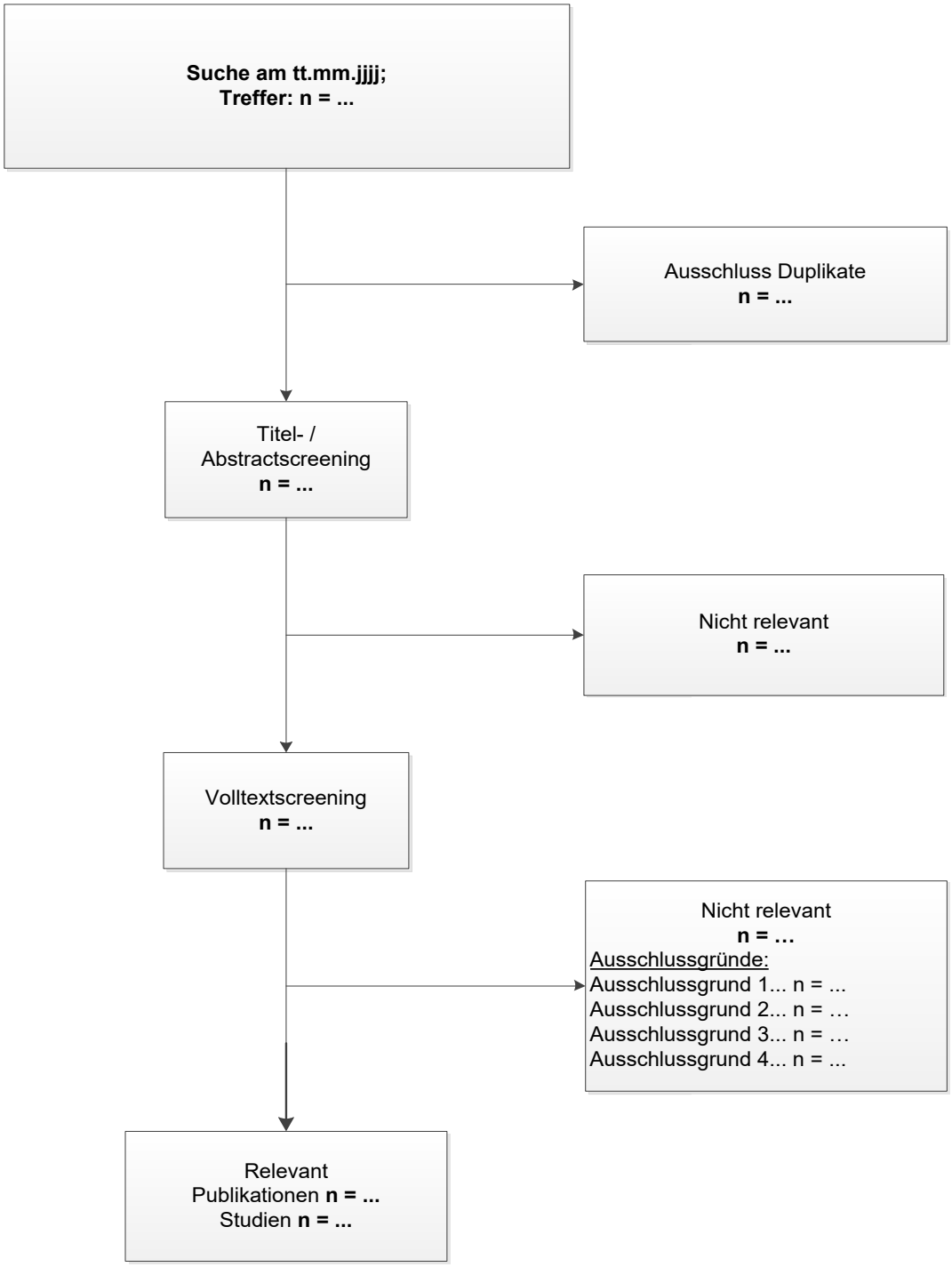


Abbildung 19: Flussdiagramm der bibliografischen Recherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

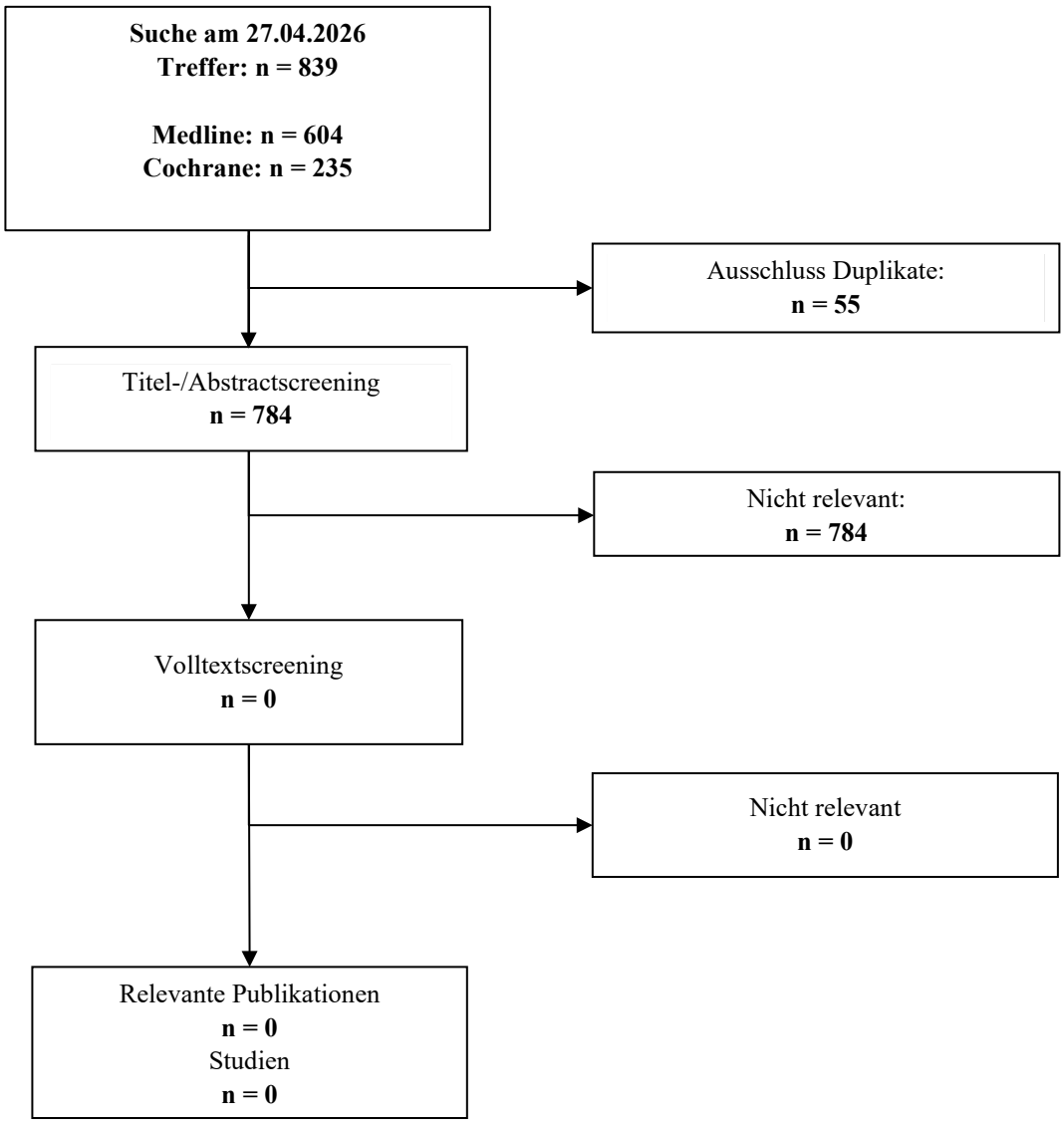


Abbildung 20: Flussdiagramm der bibliografischen Recherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Kindern und Jugendlichen
MEDLINE: Medical Literature Analysis and Retrieval System Online; n: Anzahl der Patienten

Die bibliografische Literaturrecherche ergab insgesamt 839 Treffer. Nach Ausschluss von 55 Duplikaten wurden die verbleibenden 784 Publikationen von zwei Personen unabhängig voneinander basierend auf den in Abschnitt 4.2.2 definierten Ein- und Ausschlusskriterien nach Relevanz selektiert. Nach dem Screening von Titel und Abstract wurden alle 784 Publikationen ausgeschlossen, es konnten keine relevanten Publikationen identifiziert werden.

4.3.2.3.1.3 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 (zum Beispiel Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse et cetera). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-88) und ob die Studie auch durch die bibliografische Recherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4D.

[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 4-90: 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 Recherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
OptIMMize-1 (M19-977)[b]	clinicaltrials.gov (NCT04435600, (75)) CTIS (2023-504156-10-00, (76)) EU-CTR (2019-004141-32, (77))	ja	nein	abgeschlossen
OptIMMize-2 (M19-973)[c]	clinicaltrials.gov (NCT04862286, (78)) CTIS (2022-500408-22-00, (79))	ja	nein	laufend

a: Zitat des Studienregistereintrags, sowie die Studienregisternummer (NCT-Nummer, CTIS-Nummer)

b: Im Rahmen der Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken wurde die Studie OptIMMize-1 (M19-977) identifiziert. Die Studie OptIMMize-1 wurde bereits in Abschnitt 4.3.1 ergänzend dargestellt. Auf eine erneute Darstellung wird daher verzichtet.

c: Im Rahmen der Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken wurde die Studie OptIMMize-2 (M19-973) identifiziert. Die Studie OptIMMize-2 ist eine offene Verlängerungsstudie der Studie OptIMMize-1 (M19-977). Patienten, die in diese Studie eintreten, wurden somit über einen Zeitraum von mindestens 52 Wochen entweder mit Ustekinumab gefolgt von Risankizumab, ausschließlich mit Risankizumab oder mit Risankizumab mit anschließenden therapiefreien Phasen behandelt und erhielten in diesem Zeitraum mindestens eine Dosis Risankizumab. Folglich eignen sich diese Patienten nicht für einen Evidenztransfer aus der gepoolten Analyse der Studien UltIMMa-1 und UltIMMa-2, da die Patienten in diesen Studien zu Studienbeginn naiv gegenüber Risankizumab waren. Eine Betrachtung von Patienten über die Studien OptIMMize-1 und OptIMMize-2 hinweg würde zudem zu einer längeren Beobachtungszeit (> 52 Wochen) als in den Studien UltIMMa-1 und UltIMMa-2 führen und ist daher ebenfalls für einen Evidenztransfer nicht geeignet. Aus diesen Gründen wird auf eine Darstellung der Studie OptIMMize-2 verzichtet.

CTIS: Clinical Trials Information System; EU-CTR: European Union Clinical Trials Register; NCT: National Clinical Trial

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-90 hat, das heißt zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Sofern Angaben zu Studien aus der Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Stand der Information ist der 27. April 2026.

4.3.2.3.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (zum Beispiel 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 4-88) und ob die Studie auch durch die bibliografische Recherche beziehungsweise 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 4-91: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses – 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 Recherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern/ Studienergebnis-datenbanken identifiziert (ja/nein)
Nicht zutreffend				
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses				

Die Suche auf der Internetseite des G-BA wurde beschränkt auf Studien, die bereits anderweitig identifiziert wurden. Die Suche auf der Webseite des G-BA ergab keine Studienergebnisse oder bewertungsrelevanten Dokumente für die bereits zuvor identifizierten Studien OptIMMize-1 und OptIMMize-2.

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-91 hat, das heißt. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Sofern Angaben zu Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Stand der Information ist der 27. April 2026.

4.3.2.3.1.5 Resultierender Studienpool: weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.2.3.1.1, 4.3.2.3.1.2, 4.3.2.3.1.3, 4.3.2.3.1.4) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. 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 gegebenenfalls 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.

Sofern Angaben zum resultierenden Studienpool aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-92: Studienpool – weitere Untersuchungen 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])
Nicht zutreffend[e]						

a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (zum Beispiel Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste.

b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.

c: Zitat der Studienregistereinträge.

d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses.

e: Im Rahmen der Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken wurden die Studien OptIMMize-1 (M19-977) und OptIMMize-2 (M19-973) identifiziert. Die Studie OptIMMize-1 wurde bereits in Abschnitt 4.3.1 ergänzend dargestellt. Auf eine erneute Darstellung wird daher verzichtet. Die Studie OptIMMize-2 ist eine offene Verlängerungsstudie der Studie OptIMMize-1 (M19-977). Patienten, die in diese Studie eintreten, wurden somit über einen Zeitraum von mindestens 52 Wochen entweder mit Ustekinumab gefolgt von Risankizumab, ausschließlich mit Risankizumab oder mit Risankizumab mit anschließenden therapiefreien Phasen behandelt und erhielten in diesem Zeitraum mindestens eine Dosis Risankizumab. Folglich eignen sich diese Patienten nicht für einen Evidenztransfer aus der gepoolten Analyse der Studien UltIMMa-1 und UltIMMa-2, da die Patienten in diesen Studien zu Studienbeginn naiv gegenüber Risankizumab waren. Eine Betrachtung von Patienten über die Studien OptIMMize-1 und OptIMMize-2 hinweg würde zudem zu einer längeren Beobachtungszeit (> 52 Wochen) als in den Studien UltIMMa-1 und UltIMMa-2 führen und ist daher ebenfalls für einen Evidenztransfer nicht geeignet. Aus diesen Gründen wird auf eine Darstellung der Studie OptIMMize-2 verzichtet.

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.

Sofern Angaben zu den Charakteristika der weiteren Untersuchungen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

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

Sofern Angaben zu den Ergebnissen aus weiteren Untersuchungen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-93: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits-bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
Nicht zutreffend					

4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

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

Sofern Informationen zur Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-94: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
Nicht zutreffend	

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.

Sofern eine Bewertung der Verzerrungsaspekte für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die

Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Sofern Ergebnisse der weiteren Untersuchungen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. ***Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.***

Sofern Informationen beziehungsweise Ergebnisse zu durchgeführten Subgruppenanalysen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend.

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

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

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Risankizumab bei Kindern und Jugendlichen mit mittelschwerer bis schwerer Psoriasis ab 6 Jahren liegt mit der pivotalen Phase-III-Studie OptIMMize-1 eine direkt vergleichende, multizentrische, randomisierte, doppelblinde Studie vor. Der direkt vergleichende Studienteil 2 (Periode A) vergleicht Risankizumab mit Ustekinumab bei Jugendlichen (12 bis unter 18 Jahre) über einen Zeitraum von 16 Wochen. Die nicht vergleichenden, offenen Studienteile 2 (Periode B) und 4 bei Kindern (6 bis unter 12 Jahre) liefern Langzeitdaten bis Woche 52.

Um den Anforderungen des G-BA hinsichtlich der Mindeststudiendauer von 24 Wochen nachzukommen, wird zur Bewertung des Zusatznutzens von Risankizumab ein Evidenztransfer durchgeführt. Dabei wird eine Metaanalyse der zwei direkt vergleichenden, multizentrischen, randomisierten, doppelblinden, placebo- und aktivkontrollierten Phase-III-Studien der

Evidenzstufe Ib (§ 5 Absatz 6 AM-NutzenV (80)) mit erwachsenen Patienten im Rahmen eines Evidenztransfers herangezogen (UltIMMa-1 und UltIMMa-2). Zusätzlich werden Ergebnisse aus dem direkt vergleichenden Studienteil 2 (Periode A) bei Jugendlichen sowie den nicht vergleichenden Studienteilen 2 (Periode B) und 4 bei Kindern der Studie OptIMMize-1 betrachtet, um den Evidenztransfer auf Kinder und Jugendliche ab einem Alter von 6 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie infrage kommen, zu begründen.

Für Erwachsene wurde die vom G-BA benannte bewertungsrelevante Teilpopulation B aus der Studienpopulation der Studien UltIMMa-1 und UltIMMa-2 extrahiert. Beide Studien beinhalten einen direkten Vergleich mit der ZVT Ustekinumab, basieren auf einem identischen Studienprotokoll (Replikationsstudien) und weisen eine vergleichbare relevante Patientenpopulation auf (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1). Vor diesem Hintergrund wurde eine Metaanalyse auf Basis patientenindividueller Daten vorgenommen (Evidenzstufe 1a).

Im Verfahren zur Nutzenbewertung von Risankizumab bei Erwachsenen mit mittelschwerer bis schwerer Psoriasis stellte der G-BA basierend auf den Ergebnissen der Metaanalyse der Studien UltIMMa-1 und UltIMMa-2 einen **Beleg** für einen beträchtlichen Zusatznutzen fest (49).

Wie im folgenden Abschnitt 4.4.2 dargestellt, sind alle Vorrausetzungen für den Evidenztransfer auf die hier relevante Population der Kinder und Jugendlichen ab einem Alter von 6 Jahren erfüllt. Der Unsicherheit hinsichtlich der Bewertung des Zusatznutzens aufgrund der Übertragung wird durch eine Anpassung im Ausmaß und in der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens Rechnung getragen.

Somit wird für das vorliegende Anwendungsgebiet der Kinder und Jugendlichen ab einem Alter von 6 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie infrage kommen, ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen abgeleitet. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird dabei als nicht quantifizierbar eingeschätzt.

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, das heißt, 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 gegebenenfalls nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.

Hintergrund

Risankizumab ist angezeigt zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen ab einem Alter von 6 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie infrage kommen (1).

Die Psoriasis ist eine chronische, nicht heilbare Erkrankung, die häufig eine lebenslange Behandlung erfordert (71). Die Krankheitslast ist bei vielen pädiatrischen Patienten – insbesondere bei jenen mit mittelschwerer bis schwerer Erkrankung – nach wie vor hoch (81). Einer Querschnittsumfrage unter mehr als 300 US-amerikanischen und europäischen Ärzten zufolge hatten 42,9 % bzw. 92,0 % der Patienten mit mittelschwerer bzw. schwerer Psoriasis eine BSA von > 10 %, und 38,8 % bzw. 100,0 % wiesen einen PASI > 10 auf. Zum Zeitpunkt der Erhebung befanden sich 38,5 % der Patienten mit mittelschwerer Psoriasis sowie 79,2 % der Patienten mit schwerer Psoriasis in einem Schub (81).

Die derzeit verfügbaren konventionellen und biologischen Systemtherapeutika sowie Phototherapien sind mit verschiedenen Limitationen verbunden, die insbesondere die Langzeitbehandlung der Psoriasis einschränken. So sind beispielsweise Phototherapien aufgrund eines erhöhten Hautkrebsrisikos bei längerfristiger Anwendung umstritten (6). Auch bei einer Biologikatherapie können im Laufe der Behandlung Unverträglichkeiten oder ein Wirkverlust auftreten, die einen Therapiewechsel erforderlich machen können. In einer Querschnittbefragung von mehr als 200 Ärzten – unter anderem aus Deutschland – betrug die mittlere Behandlungsdauer mit Biologika bei pädiatrischen Patienten 32,9 ± 27,9 Wochen (71). Der häufigste Grund für einen Abbruch der Biologikatherapie bei Kindern und Jugendlichen ist der Verlust der Wirksamkeit, daneben spielen ein primäres Nichtansprechen oder das Auftreten von UE eine Rolle (82-84). All diese Faktoren können eine Anpassung oder Umstellung der Psoriasis-Therapie notwendig machen.

Vor diesem Hintergrund besteht nach wie vor ein hoher Bedarf an neuen Arzneimitteln, die ein dauerhaftes Ansprechen und ein gutes Sicherheitsprofil aufweisen. Insbesondere bei Patienten,

bei denen bereits eine oder mehrere Therapien versagt haben, ist ein Therapieerfolg oftmals schwieriger zu erreichen und der Bedarf an langfristig wirksamen Therapieoptionen entsprechend groß.

Mit Risankizumab steht nun eine zusätzliche Therapieoption für Kinder und Jugendliche ab einem Alter von 6 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer Psoriasis zur Verfügung, die diesen therapeutischen Bedarf adressiert.

In der pivotalen Phase-III-Studie OptIMMize-1, in die Kinder und Jugendliche ab einem Alter von 6 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer Psoriasis eingeschlossen wurden, führte Risankizumab zu einer deutlichen klinischen Verbesserung der Psoriasis: Zu Woche 16 erreichte unter Risankizumab ein höherer Anteil der Patienten eine vollständige Symptomfreiheit der Haut (PASI 100) im Vergleich zu Ustekinumab (RD [95 %-KI]: 22,9 [1,4; 40,5], Studienteil 2). Die Ansprechraten blieben in allen Studienteilen bis Woche 52 hoch (Teil 1: 66,7 %; Teil 2: 56,3 %; Teil 3: 69,2 %; Teil 4: 63,3 %). Auch für die Endpunkte PASI 90 und PASI 75 wurden anhaltend hohe Ansprechraten erreicht (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.2).

Darüber hinaus verringerte Risankizumab eines der belastendsten Symptome der Psoriasis – den Juckreiz. Im Studienteil 2 lag der Anteil der Patienten mit einer Verbesserung der Juckreiz-NRS um ≥ 4 Punkte nach Woche 16 bei 64,9 % unter Risankizumab und bei 57,1 % unter Ustekinumab, was einem Unterschied von 7,7 Punkten entspricht (95 %-KI [-20,1; 36,9]). Nach 52 Wochen war dieser Anteil unter Risankizumab mit 87,0 % weiterhin hoch.

Positive Effekte zeigten sich auch in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität: Nach 16 Wochen betrug die mittlere Veränderung des CDLQI -7,4 Punkte unter Risankizumab gegenüber -6,8 Punkten unter Ustekinumab (MWD [95 %-KI]: -0,6 [-2,24; 1,04]). Auch nach 52 Wochen blieb die Verbesserung im Risankizumab-Arm erhalten, mit einer Reduktion um −8,7 Punkte (SE: 0,89) bei Patienten, die zu Woche 16 auf Risankizumab angesprochen hatten (sPGA 0 oder 1), sowie um -7,4 Punkte (SE: 1,81) bei Patienten ohne Ansprechen zu Woche 16 (sPGA ≥ 2). Risankizumab erwies sich in der Studie OptIMMize-1 insgesamt als sicher und gut verträglich (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.5).

Risankizumab eignet sich sowohl für Patienten, die bislang keine systemische Behandlung erhalten haben und für eine solche infrage kommen, als auch für Patienten, die unzureichend auf eine vorherige systemische Therapie angesprochen haben oder bei denen eine Kontraindikation bzw. Unverträglichkeit vorliegt. Im Vergleich zu vielen anderen Biologika muss Risankizumab dabei wesentlich seltener angewendet werden, was die Behandlung besonders patientenfreundlich macht und insbesondere bei jüngeren Kindern und Jugendlichen die Akzeptanz entscheidend beeinflussen kann.

Evidenztransfer

Rationale

Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1 näher beschrieben, liefert die Studie OptIMMize-1 vergleichende Daten mit der ZVT Ustekinumab für einen Zeitraum von 16 Wochen in der Altersgruppe der 12 bis unter 18-Jährigen. Für Kinder im Alter von 6 bis unter 12 Jahre liegen nicht vergleichende Daten ebenfalls aus der Studie OptIMMize-1 vor. Da der G-BA für chronische Erkrankungen wie der Psoriasis eine Mindeststudiendauer von 24 Wochen fordert, werden ein Evidenztransfer von einer Erwachsenenpopulation und ergänzend die Studie OptIMMize-1 herangezogen, um einen Zusatznutzen im vorliegenden Anwendungsgebiet abzuleiten.

Entsprechend den Vorgaben der Zentralen Ethikkommission bei der Bundesärztekammer sollen Studien an Kindern nur durchgeführt werden, „wenn ihre Fragestellung durch vergleichbare Studien bei Erwachsenen nicht oder nur unzureichend beantwortet werden kann“ (85). Für Risankizumab liegen aussagekräftige Daten aus RCT bei Erwachsenen vor, anhand derer der G-BA einen Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen in der Indikation Psoriasis festgestellt hat (36). Darüber hinaus wurde die Studie OptIMMize-1 im Rahmen des PIP von Risankizumab vom PDCO der EMA gemäß der Verordnung (EG) Nr. 1901/2006 über Kinderarzneimittel als angemessen bewertet (86). Vor diesem Hintergrund erachtet AbbVie die Studie OptIMMize-1 in ihrer Gestaltung und Dauer als angemessen, um die Wirksamkeit und Sicherheit von Risankizumab in dieser besonders schutzbedürftigen Bevölkerungsgruppe der Kinder und Jugendlichen ab einem Alter von 6 Jahren zu untersuchen.

Um den Anforderungen des G-BA hinsichtlich der Mindeststudiendauer von 24 Wochen bei chronischen Erkrankungen nachzukommen, werden im vorliegenden Dossier die Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten von Risankizumab bei Erwachsenen auf die bewertungsrelevante Population der Kinder und Jugendlichen ab 6 Jahren übertragen. Im Folgenden wird geprüft, inwiefern die Voraussetzungen des G-BA für einen solchen Evidenztransfer erfüllt sind.

Voraussetzungen

Vergleichbarkeit des Wirkmechanismus

Risankizumab ist ein humanisierter monoklonaler IgG1-Antikörper, der spezifisch mit hoher Affinität an die p19-Untereinheit des humanen IL-23 bindet (1). Risankizumab verhindert die Bindung von IL-23 an seinen Rezeptor und unterbricht dadurch die IL-23/Th17-Achse – einen für die Psoriasis zentralen Signalweg, dessen Aktivierung die Ausschüttung proinflammatorischer Zytokine, die Proliferation von Keratinozyten sowie eine sich selbst verstärkende, anhaltende chronische Entzündungsreaktion fördert (87-91).

Die zentrale Rolle der IL-23/Th17-Achse ist dabei auch bei pädiatrischen Psoriasis-Patienten gut belegt: Kinder und Jugendliche mit Psoriasis zeigen eine signifikante Erhöhung von Th17-Zellen im peripheren Blut im Vergleich zu Gesunden, wobei der Anteil dieser Zellen positiv mit dem Schweregrad der Erkrankung korreliert (92). Zudem wurden in Plaques von Kindern und Jugendlichen vermehrt IL-17A und IL-22 produzierende T-Zellen nachgewiesen (93).

Daraus lässt sich ableiten, dass Risankizumab als hochspezifischer IL-23-Inhibitor einen vergleichbaren Wirkmechanismus bei Erwachsenen wie auch bei Kindern und Jugendlichen entfaltet. Zudem zeigen klinische Studien mit weiteren Arzneimitteln, die ebenfalls in die IL-23/Th17-Achse eingreifen, eine vergleichbare Wirksamkeit und Sicherheit bei Erwachsenen sowie pädiatrischen Patienten (94), was für einen altersunabhängigen Wirkmechanismus spricht. Pharmakokinetische Analysen belegen zudem eine vergleichbare Wirkstoffexposition bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten nach subkutaner Gabe von Risankizumab (61, 66, 70).

Die Vergleichbarkeit des Wirkmechanismus und der pharmakokinetischen Eigenschaften von Risankizumab sind detailliert in Modul 2, Abschnitt 2.1.2 dieses Dossiers beschrieben.

Vergleichbarkeit des Erkrankungsbildes und der Pathogenese

Wie in Modul 3 A beschrieben, handelt es sich bei Psoriasis sowohl bei Erwachsenen als auch bei Kindern und Jugendlichen um eine systemische, chronisch-entzündliche Hauterkrankung mit einem unvorhersehbaren, individuell heterogenem Verlauf (44, 95). Bei rund einem Drittel der Erwachsenen manifestiert sich die Erkrankung bereits im Kindes- oder Jugendalter (96, 97).

Die Pathogenese der Psoriasis beruht wesentlich auf einer Dysregulation des Immunsystems, die zu einer Hyperproliferation, vorzeitigen Reifung und unvollständigen Verhornung von Keratinozyten führt und sich auf der Haut durch Verdickung (Induration) und Schuppung (Desquamation) manifestiert (88). Die Aktivierung der IL-23/Th17-Achse stellt dabei, wie zuvor beschrieben, sowohl bei pädiatrischen als auch erwachsenen Patienten einen zentralen pathogenetischen Mechanismus dar (92, 93, 98).

Trigger- und Risikofaktoren der Psoriasis wie mechanische Reize, Infektionen, Stress, Übergewicht und genetische Prädisposition sind in beiden Altersgruppen vergleichbar (89, 99, 100). Zudem werden viele der mit Psoriasis assoziierten Komorbiditäten bereits im Kindes- und Jugendalter beobachtet, darunter Hyperlipidämie, Diabetes mellitus, Übergewicht, Hypertonie, ischämische Herzerkrankungen, inflammatorische Erkrankungen wie Morbus Crohn und rheumatoide Arthritis, sowie PsA (28, 101).

Auch die klinischen Merkmale der Psoriasis im Kindes- und Jugendalter weisen große Ähnlichkeiten mit denen bei Erwachsenen auf. Zwar können altersabhängige Besonderheiten auftreten, diese beschränken sich jedoch überwiegend auf graduelle Abweichungen in Morphologie und Lokalisation der Plaques (96, 97, 100). Ein zentrales Symptom der Psoriasis, das alle Altersgruppen betrifft, ist der Juckreiz, der bei etwa 60 – 97 % der Erwachsenen und 44 – 96 % der Kinder und Jugendlichen auftritt (25, 26, 35, 102). Der negative Einfluss des Juckreizes auf die Lebensqualität ist sowohl bei Erwachsenen als auch bei Kindern und Jugendlichen gut belegt (26-29, 33-35). Darüber hinaus sind Patienten aller Altersgruppen häufig von Stigmatisierung und psychosozialen Problemen betroffen und weisen ein erhöhtes Risiko für psychische Erkrankungen wie Depressionen und Angststörungen auf (103-106).

Zusammenfassend sind Krankheitsbild und Pathogenese der Psoriasis bei Erwachsenen sowie bei Kindern und Jugendlichen vergleichbar. Zwar zeigen sich teilweise altersabhängige

Besonderheiten, diese stellen jedoch die grundsätzliche Vergleichbarkeit nicht infrage. Dies wird auch durch aktuelle klinische Studien mit Biologika untermauert, die ein vergleichbares therapeutisches Ansprechen bei pädiatrischen und erwachsenen Psoriasis-Patienten zeigen (83).

Eine ausführliche Beschreibung des Krankheitsbildes und der Pathogenese der Psoriasis und deren Vergleichbarkeit zwischen pädiatrischen und erwachsenen Patienten ist Modul 3 A des vorliegenden Dossiers zu entnehmen.

Vergleichbarkeit der Wirksamkeit und Sicherheit

Die Ergebnisse zur Wirksamkeit und Sicherheit sind in Abschnitt 4.3.1.3 dargestellt. Nachfolgend wird die Vergleichbarkeit der Ergebnisse bei Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen gezeigt.

Die Populationen der hier betrachteten Studien OptIMMize-1 (Kinder und Jugendliche) sowie UltIMMa-1 und UltIMMa-2 (Erwachsene) sind trotz des unterschiedlichen Alters der eingeschlossenen Patienten – und der damit verbundenen Unterschiede in Erkrankungsdauer und Gewicht – in den wesentlichen demografischen und krankheitsspezifischen Charakteristika hinreichend vergleichbar. So war in allen Studien der größte Anteil der Patienten weiß (OptIMMize-1 Teil 2: 88,9 % im Risankizumab-Arm und 71,4 % im Ustekinumab-Arm; OptIMMize-1 Teil 4: 66,7 % im Risankizumab-Arm; UltIMMa-1: 62,0 % im Risankizumab-Arm und 61,8 % im Ustekinumab-Arm; UltIMMa-2: 92,2 % im Risankizumab-Arm und 97,2 % im Ustekinumab-Arm). Zudem war die Krankheitsaktivität zu Studienbeginn zwischen den Studien vergleichbar, sowohl gemessen anhand des mittleren PASI als auch der mittleren BSA (OptIMMize-1 Teil 2: 16,39 % bzw. 22,56 % im Risankizumab-Arm und 16,55 % bzw. 22,44 % im Ustekinumab-Arm; OptIMMize-1 Teil 4: 18,59 % bzw. 27,27 % im Risankizumab-Arm; UltIMMa-1: 22,49 % bzw. 29,51 % im Risankizumab-Arm und 21,90 % bzw. 30,67 % im Ustekinumab-Arm; UltIMMa-2: 21,47 % bzw. 28,49 % im Risankizumab-Arm und 18,44 % bzw. 21,75 % im Ustekinumab-Arm).

Kinder und Jugendliche zeigten unter Risankizumab ein mit den Erwachsenen vergleichbares Therapieansprechen hinsichtlich der Endpunkte zur Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität.

Beim Endpunkt Anteil der Patienten mit PASI 100, der vom G-BA im Verfahren zur Nutzenbewertung von Risankizumab bei Erwachsenen zur Bewertung der Remission herangezogen wurde, zeigte sich im Studienteil OptIMMize-1 Teil 2 zu Woche 16 ein gleichgerichteter Effekt im Vergleich zur gepoolten Analyse der Studien UltIMMa-1 und UltIMMa-2 zu Woche 52 (RD [95 %-KI]: 22,9 [1,4; 40,5] versus RD [95 %-KI]: 39,99 [28,18; 51,81]). Auch beim Vergleich des Anteils der Patienten mit Ereignis zu Woche 52 im Risankizumab-Arm zeigte sich ein vergleichbares Ausmaß des Ansprechens bei Erwachsenen (UltIMMa-1 und UltIMMa-2: 63,2 %), Kindern (OptIMMize-1 Teil 4: 63,3 %) und Jugendlichen (OptIMMize-1 Teil 2: 56,3 %). Die Patienten in den Studienteilen 1 (66,7 %) und 3 (69,2 %) der Studie OptIMMize-1 zeigten ähnliche Ansprechraten. Weiterhin zeigt der Vergleich der Verlaufsgrafiken ein ähnliches Ansprechen im Studienverlauf.

Beim Endpunkt PASI 90 zeigte sich im Studienteil 2 der Studie OptIMMize-1 zu Woche 16 (RD [95 %-KI]: 4,1 [-17,0; 26,2]) ebenfalls ein gleichgerichteter Effekt im Vergleich zur gepoolten Analyse der Studien UltIMMa-1 und UltIMMa-2 zu Woche 52 (RD [95 %-KI]: 41,45 [28,81; 54,09]). Auch hier ist das Ausmaß des Ansprechens im Risankizumab-Arm vergleichbar zwischen Erwachsenen (UltIMMa-1 und UltIMMa-2: 84,2 %), Kindern (OptIMMize-1 Teil 3: 84,6 %; OptIMMize-1 Teil 4: 80,0 %) und Jugendlichen (OptIMMize-1 Teil 1: 83,3 %; OptIMMize-1 Teil 2: 84,4 %). Die Ähnlichkeit des Ansprechens zwischen Erwachsenen, Kinder und Jugendlichen wird durch die Betrachtung der Verlaufsgrafiken bestätigt.

Beim Endpunkt PASI 75 zeigte sich im Studienteil 2 der Studie OptIMMize-1 zu Woche 16 (RD [95 %-KI]: -0,5 [-15,6; 18,4]) kein gleichgerichteter Effekt im Vergleich zur gepoolten Analyse der Studien UltIMMa-1 und UltIMMa-2 zu Woche 52 (RD [95 %-KI]: 18,02 [7,47; 28,57]). Die Verlaufsgrafiken verdeutlichen jedoch, dass der PASI 75 im Vergleich zum PASI 90 und PASI 100 ein geringeres und langsameres Ansprechen zeigt. Weiterhin zeigen die Verlaufsgrafiken über den gesamten Studienverlauf ein vergleichbares Ansprechen zwischen Kindern und Jugendlichen. Das zu Woche 52 erreichte Ansprechen im Risankizumab-Arm ist ebenfalls vergleichbar zwischen Erwachsenen (UltIMMa-1 und UltIMMa-2: 93,2 %), Kindern (OptIMMize-1 Teil 3: 100,0 %; OptIMMize-1 Teil 4: 86,7 %) und Jugendlichen (OptIMMize-1 Teil 1: 100,0 %; OptIMMize-1 Teil 2: 96,9 %).

Bezüglich der Verbesserung des Symptoms Juckreiz zeigte sich beim Endpunkt Verbesserung der Juckreiz-NRS um mindestens vier Punkte zu Woche 16 im Studienteil 2 der Studie OptIMMize-1 (RD [95 %-KI]: 7,7 [-20,1; 36,9]) ein gleichgerichteter Effekt im Vergleich zum Endpunkt PSS (Juckreiz) von 0 der gepoolten Analyse der Studien UltIMMa-1 und UltIMMa-2 zu Woche 52 (RD [95 %-KI]: 33,45 [20,55; 46,6]). Sowohl die Erwachsenen (UltIMMa-1 und UltIMMa-2: 71,6 %) als auch die Jugendlichen (OptIMMize-1 Teil 2: 87,0 %) im Risankizumab-Arm wiesen zu Woche 52 ein vergleichbar hohes Ansprechen auf. Auch beim Vergleich der Veränderung der Juckreiz Symptomatik gegenüber Baseline zeigten sich gleichgerichtete Effekte zwischen Erwachsenen (UltIMMa-1 und UltIMMa-2: Veränderung PSS (Juckreiz) gegenüber Baseline; MWD [95 %-KI]: -0,51 [-0,75; -0,27] 0,032) und Jugendlichen (OptIMMize-1 Teil 2 (Periode A): Veränderung Juckreiz-NRS; MWD [95 %-KI]: -0,9 [-2,12; 0,40]).

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde im Studienteil 2 der Studie OptIMMize-1 über den Endpunkt mittlere Veränderung des CDLQI bis Woche 16 (MWD [95 %-KI]: -0,6 [-2,24; 1,04]) erfasst. Der Effekt ist gleichgerichtet zum Endpunkt mittlere Veränderung des DLQI zu Woche 52 in der gepoolten Analyse der Studien UltIMMa-1 und UltIMMa-2 (MWD [95 %-KI]: -1,5 [-2,47; -0,53]).

In den Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität zeigen sich damit über alle Endpunkte hinweg gleichgerichtete Effekte zwischen Erwachsenen, Kindern und Jugendlichen. Bei vergleichbarer Beobachtungszeit ist das Ansprechen auf Risankizumab zwischen den Altersgruppen ähnlich. Die Wirksamkeit ist somit zwischen Erwachsenen und Kindern und Jugendlichen vergleichbar.

Das Sicherheitsprofil von Risankizumab ist bei Kindern und Jugendlichen ebenso gut wie bei Erwachsenen. In der Studie OptIMMize-1 trat im Studienteil 4 bei den Kindern kein SUE auf, bei den Jugendlichen (Studienteil 2) wurde ein SUE beobachtet. Dies entspricht den Ergebnissen der Erwachsenen. Auch in der gepoolten Analyse der Studien UltIMMa-1 und UltIMMa-2 zeigten sich sehr geringe Ereignisraten für SUE im Risankizumab-Arm (7,4 %) und kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt (RD [95 %-KI]: -1,28 [-8,80; 6,25]). Darüber hinaus lieferten die UE nach SOC und PT weder in den Studienteilen von OptIMMize-1 noch in der gepoolten Analyse der Studien UltIMMa-1 und UltIMMa-2 weitere Sicherheitssignale.

Die Betrachtung der Subgruppenergebnisse der Erwachsenen (gepoolte Analyse der Studien UltIMMa-1 und UltIMMa-2) zeigte keine für den Evidenztransfer in Bezug auf das Subgruppenmerkmal Alter relevante Effektmodifikation. Insbesondere ergaben sich Effektmodifikationen für den Endpunkt PASI 100, welcher vom G-BA im Verfahren zur Nutzenbewertung von Risankizumab bei Erwachsenen mit mittelschwerer bis schwerer Psoriasis für die Bewertung der Wirksamkeit primär herangezogen wurde (49).

In der Gesamtbetrachtung ist das Kriterium der Vergleichbarkeit der Wirksamkeit und Sicherheit somit erfüllt.

Vergleichbarkeit der ZVT

Für Kinder und Jugendliche ab einem Alter von 6 Jahren hat der G-BA im Beratungsgespräch vom 14. Februar 2024 (Beratungsanforderung: 2023-B-347) die folgende ZVT bestimmt (2):

- Adalimumab oder Etanercept oder Ustekinumab oder Secukinumab.

Im Rahmen des Nutzenbewertungsverfahrens zu Guselkumab (Vorgangsnummer: 2026-01-01-D-1290) wurde die ZVT um Ixekizumab erweitert und umfasst nun (3, 4):

- Adalimumab oder Etanercept oder Ixekizumab oder Ustekinumab oder Secukinumab.

Für erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Psoriasis hat der G-BA zuletzt im Verfahren zur Nutzenbewertung von Deucravacitinib die ZVT wie folgt festgelegt (107):

A) Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die im Rahmen einer erstmaligen systemischen Therapie nicht für eine konventionelle Therapie infrage kommen

   ZVT: Adalimumab oder Bimekizumab oder Guselkumab oder Ixekizumab oder Secukinumab

B) Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die auf eine systemische Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben

   ZVT: Adalimumab oder Bimekizumab oder Brodalumab oder Guselkumab oder Infliximab oder Ixekizumab oder Risankizumab oder Secukinumab oder Ustekinumab

Während im Anwendungsgebiet der Erwachsenen eine Unterteilung in Teilpopulationen nach Therapielinie vorgesehen ist, nimmt der G-BA eine solche Trennung bei Kindern und Jugendlichen nicht vor. Dessen ungeachtet bestehen sowohl für Teilpopulation A als auch für Teilpopulation B relevante Überschneidungen der ZVT-Optionen zwischen pädiatrischen und erwachsenen Patienten. Besonders hervorzuheben ist Ustekinumab, das sowohl in den Erwachsenen-Studien UltIMMa-1 und UltIMMa-2 als auch in der pädiatrischen Studie OptIMMize-1 als Komparator eingesetzt wurde und Bestandteil der ZVT bei Erwachsenen (Population B) und bei Kindern und Jugendlichen ist. Weiterhin wurde der zu übertragende Zusatznutzen bei den Erwachsenen gegenüber Ustekinumab festgestellt.

Das Kriterium der Vergleichbarkeit der ZVT ist somit ebenfalls erfüllt.

Ein Zusatznutzen bei Erwachsenen liegt vor

Mit Beschluss vom 22. November 2019 hat der G-BA einen Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Risankizumab bei erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Psoriasis, die auf eine systemische Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben, festgestellt (36). Damit liegt für Risankizumab Evidenz mit der höchsten Ergebnissicherheit vor.

Fazit

Da alle erforderlichen Voraussetzungen erfüllt sind, können die Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten der Erwachsenen – basierend auf den Phase-III-Studien UltIMMa-1 und UltIMMa-2 – auf das vorliegende Anwendungsgebiet der Kinder und Jugendlichen ab einem Alter von 6 Jahren übertragen werden.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen für Kinder und Jugendliche aus der Studie OptIMMize-1

Die Ergebnisse der Studie OptIMMize-1 demonstrieren einen umfassenden klinischen Nutzen von Risankizumab bei Kindern und Jugendlichen ab 6 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer Psoriasis. Risankizumab zeigte bereits nach kurzer Behandlungsdauer eine der Vergleichstherapie Ustekinumab überlegene Wirksamkeit bei der vollständigen Symptomfreiheit der Haut (PASI 100), die sich als nachhaltig über den gesamten Studienverlauf erwies. Auch für die Endpunkte PASI 90 und PASI 75 wurden anhaltend hohe Ansprechraten erreicht (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.2).

Hervorzuheben ist auch die deutliche Linderung des Juckreizes, einem der belastendsten Symptome der Psoriasis. Im Studienteil 2 erreichte unter Risankizumab ein höherer Anteil der Patienten eine klinisch relevante Verbesserung der Juckreiz-NRS im Vergleich zu Ustekinumab nach Woche 16. Dieser Effekt blieb über den gesamten Beobachtungszeitraum bis Woche 52 anhaltend hoch, was die nachhaltige Symptomlinderung unterstreicht.

Positive Effekte zeigten sich auch in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität: Unter Risankizumab kam es nach 16 Wochen zu einer relevanten Verbesserung des CDLQI im Vergleich zu Ustekinumab. Auch nach 52 Wochen blieb die Verbesserung im Risankizumab-

Arm erhalten, sowohl bei Patienten, die zu Woche 16 auf die Behandlung angesprochen hatten, als auch bei Patienten ohne initiales Ansprechen.

Das Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil von Risankizumab war wie bekannt aus den Erwachsenen-Indikationen ebenfalls bei Kindern und Jugendlichen durchweg günstig (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.5).

Die Therapie mit Risankizumab eignet sich damit sowohl für die systemische Erstlinien- als auch Zweitlinientherapie und bietet durch ihre seltene Anwendungsfrequenz im Vergleich zu anderen Biologika einen Vorteil für die Therapieadhärenz, insbesondere bei jüngeren Patienten, bei denen die Behandlungsakzeptanz maßgeblich durch die Anwendungsfreundlichkeit beeinflusst wird.

Die nachfolgenden Tabellen zeigen die Wirksamkeitsergebnisse der pädiatrischen Populationen (OptIMMize-1). In Tabelle 4-95 und Tabelle 4-96 werden die Effekte von Risankizumab versus Ustekinumab bei Jugendlichen verglichen; in Tabelle 4-97 werden die Langzeitergebnisse zu Woche 52 im Risankizumab-Arm dargestellt. Die Therapie mit Risankizumab erwies sich als sicher und gut verträglich.

Tabelle 4-95: Ergebnisse zu Woche 16 aus dem Studienteil OptIMMize-1 Teil 2 (Periode A) bei Jugendlichen: Vergleich Risankizumab vs. Ustekinumab (ITT-Population)

Endpunkt	**Risankizumab**	**Ustekinumab**	**Risankizumab vs. Ustekinumab**
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	**Patienten mit Ereignis n/N (%)**	**RD[a] [95 %-KI][b]**
Anteil der Patienten mit PASI 75 in Woche 16	46/54 (85,2)	24/28 (85,7)	-0,5 [-15,6; 18,4]
Anteil der Patienten mit PASI 90 in Woche 16	35/54 (64,8)	17/28 (60,7)	4,1 [-17,0; 26,2]
Anteil der Patienten mit PASI 100 in Woche 16	22/54 (40,7)	5/28 (17,9)	22,9 [1,4; 40,5]
Anteil der Patienten mit Verbesserung in Juckreiz-NRS um ≥ 4 Punkte (bei Patienten mit Juckreiz-NRS von ≥ 4 zu Baseline) in Woche 16	24/37 (64,9)	8/14 (57,1)	7,7 [-20,1; 36,9]

a: Eine RD > 0 bedeutet einen Vorteil von Risankizumab ggü. Ustekinumab.

b: KI für die Differenz der Anteile (nach Miettinen-Nurminen)

ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NRS: Numeric Rating Scale; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; RD: Risikodifferenz

Tabelle 4-96: Ergebnisse für die mittlere Veränderung von Baseline bis Woche 16 im Studienteil OptIMMize-1 Teil 2 (Periode A) bei Jugendlichen: Vergleich Risankizumab vs. Ustekinumab (ITT-Population)

Endpunkt	Risankizumab				Ustekinumab				Risankizumab vs. Ustekinumab
	N	Baseline MW (SD)	Woche 16 MW (SD)	Δ LS MW (SE)[a]	N	Baseline MW (SD)	Woche 16 MW (SD)	Δ LS MW (SE)[a]	Differenz Δ [95 %-KI][a]
Mittlere Veränderung der Juckreiz-NRS von Baseline bis Woche 16 (LOCF)	45	5,9 (2,91)	1,8 (2,42)	-3,8 (0,38)	27	4,7 (3,06)	2,4 (2,87)	-2,9 (0,50)	-0,9 [-2,12; 0,40]
Mittlere Veränderung des CDLQI von Baseline bis Woche 16 (LOCF)	49	10,5 (6,55)	2,8 (3,89)	-7,4 (0,49)	27	9,6 (8,04)	3,2 (3,61)	-6,8 (0,66)	-0,6 [-2,24; 1,04]

a: Basierend auf einem ANCOVA-Modell mit Behandlung als fester Effekt ins Modell und dem Ausgangswert als Kovariablen. Eine Differenz Δ < 0 bedeutet einen Vorteil von Risankizumab ggü. Ustekinumab.

ANCOVA: Kovarianzanalyse; CDLQI: Children's Dermatology Life Quality Index; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last Observation Carried Forward; LS MW: Least-Squares-Mittelwert; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten mit Baseline und mindestens einem folgenden Wert, NRS: Numeric Rating Scale; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; Δ: Veränderung im Vergleich zu Baseline nach 16 Wochen

Für die Endpunkte PASI 100, PASI 90, Juckreiz und Lebensqualität zeigten sich beim Vergleich gegenüber Ustekinumab Vorteile von Risankizumab zu Woche 16. Insbesondere beim PASI 100 zeigten sich deutliche Vorteile von Risankizumab gegenüber Ustekinumab, wodurch die hohe Wirksamkeit von Risankizumab bestätigt wird.

Tabelle 4-97: Ergebnisse zu Woche 52 in der Studie OptIMMize-1 im Risankizumab-Arm bei Kindern und Jugendlichen (ITT-Population) (OptIMMize-1 Teil 2 und Teil 4)

Endpunkt	Risankizumab	
	Kinder (6 bis < 12 Jahre) OptIMMize-1 Teil 4	Jugendliche (12 bis < 18 Jahre) OptIMMize-1 Teil 2
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)
PASI		
Anteil der Patienten mit PASI 75 in Woche 52	26/30 (86,7)	31/32 (96,9)
Anteil der Patienten mit PASI 90 in Woche 52	24/30 (80,0)	27/32 (84,4)
Anteil der Patienten mit PASI 100 in Woche 52	19/30 (63,3)	18/32 (56,3)
Juckreiz-NRS		
Anteil der Patienten mit Verbesserung in Juckreiz-NRS um ≥ 4 (bei Patienten mit Juckreiz-NRS von ≥ 4 zu Baseline) in Woche 52	-	20/23 (87,0)
ITT: Intention-to-Treat; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NRS: Numeric Rating Scale; PASI: Psoriasis Area and Severity Index		

Das zu Woche 52 erreichte Ansprechen beim PASI 100, PASI 90, PASI 75 und Juckreiz im Risankizumab-Arm ist sowohl bei Kindern als auch bei den Jugendlichen sehr hoch. Damit bestätigt sich die hohe Wirksamkeit von Risankizumab auch über einen längeren Zeitraum.

Sicherheit

In der Studie OptIMMize-1 trat im Studienteil 4 bei den Kindern kein SUE auf, bei den Jugendlichen (Studienteil 2) wurde ein SUE beobachtet. Darüber hinaus lieferten die UE nach SOC und PT in keinem der Studienteile der Studie OptIMMize-1 weitere Sicherheitssignale.

Ableitung des Zusatznutzens anhand der Metaanalyse der Studien UltIMMa-1 und UltIMMa-2

Zur Ableitung des Zusatznutzens wird der vom G-BA für erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Psoriasis festgestellte Zusatznutzen von Risankizumab (36) auf die hier relevante Population der Kinder und Jugendlichen ab einem Alter von 6 Jahren übertragen.

Der Zusatznutzen für erwachsene Patienten basiert auf Ergebnissen einer Metaanalyse aus den Phase-III-Studien UltIMMa-1 und UltIMMa-2 (57). Für den Evidenztransfer werden ausschließlich diejenigen Endpunkte herangezogen, die auch in der pädiatrischen Studie OptIMMize-1 erhoben wurden und für die eine ausreichende Vergleichbarkeit der Effekte besteht. Die für die Ableitung des Zusatznutzens maßgeblichen Ergebnisse sind in Tabelle 4-98 zusammengefasst. Eine vollständige Darstellung der Ergebnisse findet sich im Verfahren zur

Nutzenbewertung von Risankizumab bei Erwachsenen mit mittelschwerer bis schwerer Psoriasis.

Tabelle 4-98: Zusammenfassung der Ergebnisse[a] und Zusatznutzen für die Metaanalyse der Studien UltIMMa-1 und UltIMMa-2

Endpunkt	Risankizumab[b]	Ustekinumab[b]	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Mortalität				
Todesfälle	0/190 (0,0)	0/70 (0,0)	RR: NB	Kein Zusatznutzen belegt
Morbidität				
PASI				
Anteil der Patienten mit PASI 100 zu Woche 52	120/190 (63,2)	16/70 (22,9)	RR: 2,80 [1,80; 4,36] < 0,001	**Beleg** für einen **beträchtlichen** Zusatznutzen
Anteil der Patienten mit PASI 90 zu Woche 52	160/190 (84,2)	30/70 (42,9)	RR: 1,97 [1,49; 2,60] < 0,001	**Beleg** für einen **beträchtlichen** Zusatznutzen
Anteil der Patienten mit PASI 75 zu Woche 52	177/190 (93,2)	53/70 (75,7)	RR: 1,24 [1,08; 1,43] 0,002	**Beleg** für einen **erheblichen** Zusatznutzen
PSS (Juckreiz)				
Anteil der Patienten ohne Juckreiz (PSS Juckreiz von 0) zu Woche 52	136/190 (71,6)	27/70 (38,6)	RR: 1,85 [1,36; 2,51] < 0,001	**Beleg** für einen **beträchtlichen** Zusatznutzen
Gesundheitsbezogene Lebensqualität				
DLQI				
Anteil der Patienten mit einem DLQI von 0 oder 1 zu Woche 52	144/190 (75,8)	36/70 (51,4)	RR: 1,47 [1,16; 1,86] 0,001	**Beleg** für einen **beträchtlichen** Zusatznutzen
Verträglichkeit				
UE	134/190 (70,5)	56/70 (80,0)	RR: 0,88 [0,76; 1,02] 0,091	Kein Zusatznutzen belegt
SUE	14/190 (7,4)	6/70 (8,6)	RR: 0,85 [0,34; 2,14] 0,738	Kein Zusatznutzen belegt

Endpunkt	Risankizumab[b]	Ustekinumab[b]	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
UE, die zum Therapieabbruch führten	1/190 (0,5)	2/70 (2,9)	RR: 0,18 [0,02; 1,95] 0,159	Kein Zusatznutzen belegt

a: Es werden zusammenfassend alle Endpunkte zur Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Verträglichkeit dargestellt, bei denen ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied besteht und von denen ein Zusatznutzen abgleitet wird.

b: Für dichotome Endpunkte: n/N (%); für Ereigniszeitanalysen: Median (in Monaten) [95 %-KI] berechnet über Log-Log-Transformation

DLQI: Dermatology Life Quality Index; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NB: Nicht berechenbar; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; PSS: Psoriasis Symptoms Scale; RR: Relatives Risiko; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis

Mortalität

Todesfälle

Es traten in der relevanten Teilpopulation in Teilanwendungsgebiet B weder in der Studie UltIMMa-1 noch in der Studie UltIMMa-2 Todesfälle auf. In der gesamten Studienpopulation traten in der Studie UltIMMa-2 zwei Todesfälle auf, welche beide vom Prüfarzt als unabhängig von der Studienmedikation bewertet wurden (no reasonable possibility of being related to study drug) (siehe Details in Abschnitt 4.3.1.3.1.1).

Morbidität

PASI

Risankizumab war Ustekinumab hinsichtlich des PASI 100 (vollständige Erscheinungsfreiheit) überlegen. Der Anteil der Patienten, die einen PASI 100 zu Woche 52 aufwiesen, war im Risankizumab-Arm statistisch signifikant höher als im Ustekinumab-Arm (63,2 % versus 22,9 %). Auch der PASI 90 wurde zu Woche 52 im Risankizumab-Arm im Vergleich zum Ustekinumab-Arm statistisch signifikant häufiger (84,2 % versus 42,9 %) erreicht, ebenso der PASI 75 (93,2 % versus 75,7 %).

Das häufigere Erreichen des PASI 100, PASI 90 sowie des PASI 75 begründet einen beträchtlichen Zusatznutzen, da diese Ergebnisse eine bedeutsame und deutliche Verbesserung des Hautbildes widerspiegeln. Da eine Metaanalyse von zwei Studien mit hoher qualitativer Ergebnissicherheit vorliegt, ist die Aussagesicherheit als Beleg zu werten.

Insgesamt ergibt sich für die Endpunkte PASI 100, PASI 90 und PASI 75 jeweils ein **Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen** von Risankizumab gegenüber Ustekinumab.

PSS (Juckreiz)

Bezüglich des Juckreizes war der Anteil der Patienten ohne Juckreiz (PSS Juckreiz von 0) im Risankizumab-Arm zu Woche 52 höher als im Ustekinumab-Arm (71,6 % versus 38,6 %). Der

Behandlungsunterschied war statistisch signifikant zugunsten von Risankizumab gegenüber Ustekinumab.

Das Symptom Juckreiz wird durch die Behandlung mit Risankizumab im Vergleich zur Behandlung mit Ustekinumab deutlich verringert. Daher liegt ein beträchtlicher Zusatznutzen für Risankizumab gegenüber Ustekinumab vor. Da eine Metaanalyse von zwei Studien mit hoher qualitativer Ergebnissicherheit vorliegt, ist die Aussagesicherheit als Beleg einzustufen.

Insgesamt liegt für den Endpunkt PSS (Juckreiz) ein **Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen** von Risankizumab gegenüber Ustekinumab vor.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

DLQI

Bei Behandlung mit Risankizumab erreichten mehr Patienten einen DLQI von 0 oder 1 zu Woche 52 als bei Behandlung mit Ustekinumab (75,8 % versus 51,4 %). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch signifikant zugunsten von Risankizumab gegenüber Ustekinumab.

Für Risankizumab liegt ein beträchtlicher Zusatznutzen gegenüber Ustekinumab im Sinne einer bedeutsamen und deutlichen Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität vor. Da eine Metaanalyse von zwei Studien mit hoher qualitativer Ergebnissicherheit vorliegt, ist die Aussagesicherheit als Beleg einzustufen.

Insgesamt ergibt sich für den Endpunkt DLQI ein **Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen** von Risankizumab gegenüber Ustekinumab.

Verträglichkeit

UE

Der Anteil der Patienten mit mindestens einem UE war im Risankizumab-Arm geringer als im Ustekinumab-Arm (70,5 % versus 80,0 %). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war jedoch nicht statistisch signifikant. Bezüglich der UE lässt sich daher kein Zusatznutzen für Risankizumab gegenüber Ustekinumab ableiten.

SUE

Der Anteil der Patienten mit mindestens einem SUE war im Risankizumab-Arm geringer als im Ustekinumab-Arm (7,4 % versus 8,6 %). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war jedoch nicht statistisch signifikant. Bezüglich der SUE lässt sich daher kein Zusatznutzen für Risankizumab gegenüber Ustekinumab ableiten.

UE, die zum Therapieabbruch führten

Der Anteil der Patienten, die aufgrund von einem UE die Therapie abgebrochen haben, war im Risankizumab-Arm geringer als im Ustekinumab-Arm (0,5 % versus 2,9 %). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war jedoch nicht statistisch signifikant. Bezüglich der UE,

die zum Therapieabbruch führten, lässt sich daher kein Zusatznutzen für Risankizumab gegenüber Ustekinumab ableiten.

Schlussfolgerung zum Zusatznutzen für Risankizumab

Die Psoriasis ist eine chronische, nicht heilbare Erkrankung, die häufig eine lebenslange Behandlung erfordert (71). Bei vielen pädiatrischen Patienten – insbesondere bei jenen mit mittelschwerer bis schwerer Erkrankung – besteht nach wie vor eine hohe Krankheitslast (81), sodass neue, wirksame und sichere Therapien dringend benötigt werden.

In der pivotalen Phase-III-Studie OptIMMize-1 führte Risankizumab zu einer deutlichen klinischen Verbesserung der Psoriasis, gemessen anhand des PASI, der Juckreiz-NRS sowie des CDLQI. Im 16-wöchigen, direkten Vergleich mit Ustekinumab (Studienteil 2, Periode A) zeigte sich insbesondere ein deutlicher Vorteil hinsichtlich des Anteils der Patienten, die eine vollständige Symptomfreiheit der Haut (PASI 100) erreichten. Das hohe Ansprechen blieb bis Woche 52 bestehen, was die langfristige Wirksamkeit von Risankizumab unterstreicht. Die Therapie mit Risankizumab erwies sich dabei insgesamt als sicher und gut verträglich (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1). Im Vergleich zu vielen anderen Biologika muss Risankizumab zudem wesentlich seltener angewendet werden, was die Behandlung besonders patientenfreundlich macht und deren Akzeptanz erhöhen kann.

Die Studie OptIMMize-1 entspricht gemäß G-BA aufgrund der kurzen vergleichenden Studiendauer (16 Wochen) nicht den formalen Voraussetzungen, um einen Zusatznutzen im vorliegenden Anwendungsgebiet abzuleiten. Daher werden im vorliegenden Dossier die Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten von Risankizumab bei Erwachsenen auf die bewertungsrelevante Population der Kinder und Jugendlichen ab 6 Jahren übertragen und die Studie OptIMMize-1 wird ergänzend dargestellt.

In der frühen Nutzenbewertung von Risankizumab zur Behandlung der Psoriasis bei Erwachsenen wurde basierend auf der Metaanalyse der Studien UltIMMa-1 und UltIMMa-2 ein Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen festgestellt. Das Krankheitsbild und die Pathogenese der Psoriasis sowie der Wirkmechanismus von Risankizumab sind zwischen Erwachsenen und pädiatrischen Patienten vergleichbar (siehe auch Modul 3 A und Modul 2). Mit Ustekinumab liegt zudem eine identische ZVT-Option für beide Populationen vor. Die Studien UltIMMa-1 und UltIMMa-2 liefern direkte Vergleichsdaten gegenüber Ustekinumab und zeigen eine hohe sowie langfristige Wirksamkeit und Sicherheit von Risankizumab bei Erwachsenen, die mit den Ergebnissen der Studie OptIMMize-1 bei pädiatrischen Patienten hinreichend vergleichbar sind. Damit sind alle Voraussetzungen für die Übertragung des Zusatznutzens von Erwachsenen auf die hier relevante Population der Kinder und Jugendlichen ab einem Alter von 6 Jahren erfüllt.

Um die mit dem Evidenztransfer verbundenen Unsicherheiten angemessen zu berücksichtigen, werden sowohl die Aussagesicherheit als auch das Ausmaß des Zusatznutzens im vorliegenden Anwendungsgebiet angepasst.

In der Gesamtschau wird daher für Risankizumab bei Kindern und Jugendlichen ab einem Alter von 6 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie infrage kommen, ein **Anhaltspunkt** für einen **nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** 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 4-99: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Kinder und Jugendliche ab einem Alter von 6 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie infrage kommen.	Nicht quantifizierbar

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.

Sofern diesbezüglich Informationen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

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 beziehungsweise

Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.

Sofern diesbezüglich Informationen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Für Kinder und Jugendliche mit mittelschwerer bis schwerer Psoriasis im Alter von 6 bis unter 12 Jahre liegen keine vergleichenden Daten zu Risankizumab vor (Teile 3 und 4 der Studie OptIMMize-1). Weiterhin liegen für Jugendliche mit mittelschwerer bis schwerer Psoriasis im Alter von 12 bis unter 18 Jahre keine vergleichenden Daten zu Risankizumab mit einer Studiendauer von länger als 16 Wochen vor (Teile 1 und 2 der Studie OptIMMize-1).

Die entsprechenden Studienteile werden im vorliegenden Modul 4 A (Abschnitt 4.3.1 und Anhang 4G) ergänzend dargestellt; zur Ableitung des Zusatznutzens wird ein Evidenztransfer der Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten der Erwachsenen – basierend auf den Phase-III-Studien UltIMMa-1 und UltIMMa-2 – auf das vorliegende Anwendungsgebiet der Kinder und Jugendlichen herangezogen.

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.

Sofern diesbezüglich Informationen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

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 beziehungsweise Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Metaanalyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005[19], Molenberghs 2010[20]).

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 STE (Burzykowski 2006[21]) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95 %- Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006[22]) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

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

– Patientenpopulation
– Intervention
– Kontrolle
– Datenherkunft
– verwendete Methodik
– entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
– Untersuchungen zur Robustheit
– gegebenenfalls 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 beziehungsweise Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

[19] Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.
[20] 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.
[21] Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.
[22] Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.

Sofern Informationen zu Surrogatendpunkten im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend.

4.6 Referenzliste

Geben Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge), die Sie im vorliegenden Dokument zitiert haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen, sofern vorhanden einen Link (zum Beispiel: https://www.fachinfo.de/) und immer den Stand des Dokuments an.

Sollten zu Nachweisen aus dem EU-Dossier, die Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, in den vorhergehenden Abschnitten Quellen im EU-Dossier hinterlegt sein, ist auf diese zu verweisen. Hierfür sind die Vorgaben zur Aufbereitung von Verweisen in Modul 5 in den Abschnitten 1.3 und 4.1 des Dokumentes zur Erstellung und Einreichung eines Dossiers (Anlage II.1) zu beachten.

Beispielhafte Zitierempfehlungen

Zeitschriftenartikel:

Flinn IW, Miller CB, Ardeshna KM et al. DYNAMO: A Phase II Study of Duvelisib (IPI-145) in Patients With Refractory Indolent Non-Hodgkin Lymphoma. J Clin Oncol 2019; 37(11): 912-922. https://doi.org/10.1200/jco.18.00915.

Online Quelle:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden; Version 7.0 [online]. 2023 [Zugriff: 16.02.2024]. URL: https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-7-0.pdf.

Monografie:

Braun J, Müller-Wieland D, Renz-Polster H, Krautzig S. Basislehrbuch Innere Medizin. München: Elsevier; 2018.

Buchbeitrag

Felser G, Klemperer D. Psychologische Aspekte von Interessenkonflikten. In: Lieb K, Klemperer D, Ludwig WD (Ed). Interessenkonflikte in der Medizin; Hintergründe und Lösungsmöglichkeiten. Berlin: Springer; 2011. S. 27-45.

Unveröffentlichter Studienbericht

Bristol Myers Squibb. A Phase 3 Randomized, Double-blind, Multi-center Study of Adjuvant Nivolumab versus Placebo in Subjects with High Risk Invasive Urothelial Carcinoma; study CA209274; Primary Clinical Study Report [unveröffentlicht]. 2020.

1. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. Fachinformation Skyrizi® 55 mg/75 mg/150 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze, 150 mg Injektionslösung im Fertigpen – Risankizumab. Stand: Juni 2026.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2023-B-347. Risankizumab zur Behandlung von Jugendlichen mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis. 2024.
3. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Guselkumab (Plaque-Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen) Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2026.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie und Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V und Schriftliche Beteiligung der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V. Vorgang: 2025-B-286-z Guselkumab. 2025.
5. Pfizer Europe MA EEIG. Fachinformation Enbrel® 25 mg/50 mg Injektionslösung in Fertigspritze – Etanercept. Stand: Juli 2025.
6. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. (AWMF). S2k-Leitlinie „Therapie der Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen" (AWMF-Registernummer 013-094). Version 2.1. 2022. Verfügbar unter: https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/013-094. [Zugriff am: 27. Mai 2026]
7. Claes C., Kulp W., Greiner W., Graf von der Schulenburg J.-M., Werfel T. Therapie der mittelschweren und schweren Psoriasis 2006. Verfügbar unter: https://portal.dimdi.de/de/hta/hta_berichte/hta129_bericht_de.pdf. [Zugriff am: 20. Mai 2026]
8. Fredriksson T, Pettersson U. Severe psoriasis - oral therapy with a new retinoid. Dermatologica. 1978;157(4):238-44.
9. Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG). S3-Leitlinie „Therapie der Psoriasis vulgaris" (AWMF-Registernummer 013-001). Version 8.1. 2025. Verfügbar unter: https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/013-001. [Zugriff am: 27. Mai 2026]
10. European Medicines Agency (EMA). Guideline on clinical investigation of medicinal products indicated for the treatment of psoriasis. 2004. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-medicinal-products-indicated-treatment-psoriasis_en.pdf. [Zugriff am: 20. Mai 2026]
11. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Ixekizumab. 2017.

12. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Secukinumab. 2017.
13. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Guselkumab. 2018.
14. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Brodalumab. 2018.
15. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschlussentwurf des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Secukinumab (neues Anwendungsgebiet: Plaque-Psoriasis, ≥ 6 bis < 18 Jahre). 2021.
16. Mattei PL, Corey KC, Kimball AB. Psoriasis Area Severity Index (PASI) and the Dermatology Life Quality Index (DLQI): the correlation between disease severity and psychological burden in patients treated with biological therapies. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2014;28(3):333-7.
17. Puig L. PASI90 response: the new standard in therapeutic efficacy for psoriasis. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2015;29(4):645-8.
18. Revicki DA, Willian MK, Menter A, Saurat JH, Harnam N, Kaul M. Relationship between clinical response to therapy and health-related quality of life outcomes in patients with moderate to severe plaque psoriasis. Dermatology. 2008;216(3):260-70.
19. Schäfer I, Hacker J, Rustenbach SJ, Radtke M, Franzke N, Augustin M. Concordance of the Psoriasis Area and Severity Index (PASI) and patient-reported outcomes in psoriasis treatment. Eur J Dermatol. 2010;20(1):62-7.
20. Simpson MJ, Chow C, Morgenstern H, Luger TA, Ellis CN. Comparison of three methods for measuring psoriasis severity in clinical studies (Part 2 of 2): use of quality of life to assess construct validity of the Lattice System Physician's Global Assessment, Psoriasis Area and Severity Index and Static Physician's Global Assessment. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2015;29(7):1415-20.
21. Ryan C, Puig L, Zema C, Thompson E, Yang M, Wu E. Incremental benefits on patient-reported outcomes for achieving PASI90 or PASI100 over PASI75 in patients with moderate to severe psoriasis. EADV. 2018.
22. de Jager ME, van de Kerkhof PC, de Jong EM, Seyger MM. A cross-sectional study using the Children's Dermatology Life Quality Index (CDLQI) in childhood psoriasis: negative effect on quality of life and moderate correlation of CDLQI with severity scores. Br J Dermatol. 2010;163(5):1099-101.
23. Puzenat E, Bronsard V, Prey S, Gourraud PA, Aractingi S, Bagot M, et al. What are the best outcome measures for assessing plaque psoriasis severity? A systematic review of the literature. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2010;24 Suppl 2:10-6.
24. Kimball AB, Naegeli AN, Edson-Heredia E, Lin CY, Gaich C, Nikaï E, et al. Psychometric properties of the Itch Numeric Rating Scale in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis. British Journal of Dermatology. 2016;175(1):157-62.

25. Yang A, Cheng B, Seyger MMB, Murphy R, Stoll ML, Cordoro KM, et al. The Burden of Pediatric Psoriasis: A Systematic Review. Am J Clin Dermatol. 2025;26(5):695-710.
26. Reich A, Szepietowski JC. Frontiers in Neuroscience Clinical Aspects of Itch: Psoriasis. Itch: Mechanisms and Treatment. 2014.
27. Oostveen AM, de Jager ME, van de Kerkhof PC, Donders AR, de Jong EM, Seyger MM. The influence of treatments in daily clinical practice on the Children's Dermatology Life Quality Index in juvenile psoriasis: a longitudinal study from the Child-CAPTURE patient registry. Br J Dermatol. 2012;167(1):145-9.
28. Bronckers IMGJ, Paller AS, van Geel MJ, van de Kerkhof PCM, Seyger MMB. Psoriasis in Children and Adolescents: Diagnosis, Management and Comorbidities. Paediatr Drugs. 2015;17(5):373-84.
29. Gånemo A, Wahlgren CF, Svensson Å. Quality of life and clinical features in Swedish children with psoriasis. Pediatr Dermatol. 2011;28(4):375-9.
30. Schaap MJ, Broekhuis SCE, Spillekom-van Koulil S, Groenewoud HMM, de Jong EMGJ, Seyger MMB. Treatment goals and preferences of pediatric psoriasis patients, young adults, and parents. J Dermatolog Treat. 2022;33(5):2527-33.
31. Mannix S, Edson-Heredia E, Paller AS, Yosipovitch G, Burge R, Kleinman L. The experience of itch in children with psoriasis: A qualitative exploration of the Itch Numeric Rating Scale. Pediatr Dermatol. 2021;38(2):405-12.
32. Blome C, Gosau R, Radtke MA, Reich K, Rustenbach SJ, Spehr C, et al. Patient-relevant treatment goals in psoriasis. Arch Dermatol Res. 2016;308(2):69-78.
33. Globe D, Bayliss MS, Harrison DJ. The impact of itch symptoms in psoriasis: results from physician interviews and patient focus groups. Health Qual Life Outcomes. 2009;7:62.
34. Stull C, Grossman S, Yosipovitch G. Current and Emerging Therapies for Itch Management in Psoriasis. Am J Clin Dermatol. 2016;17(6):617-24.
35. Szepietowski JC, Reich A. Pruritus in psoriasis: An update. Eur J Pain. 2016;20(1):41-6.
36. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Risankizumab. 2019.
37. Rentz AM, Skalicky AM, Burslem K, Becker K, Kaschinski D, Esser D, et al. The content validity of the PSS in patients with plaque psoriasis. J Patient Rep Outcomes. 2017;1(1):4.
38. Lewis-Jones MS, Finlay AY. The Children's Dermatology Life Quality Index (CDLQI): initial validation and practical use. Br J Dermatol. 1995;132(6):942-9.
39. Na CH, Chung J, Simpson EL. Quality of Life and Disease Impact of Atopic Dermatitis and Psoriasis on Children and Their Families. Children. 2019;6(12):133.
40. Beattie PE, Lewis-Jones MS. A comparative study of impairment of quality of life in children with skin disease and children with other chronic childhood diseases. Br J Dermatol. 2006;155(1):145-51.
41. Manzoni AP, Pereira RL, Townsend RZ, Weber MB, Nagatomi AR, Cestari TF. Assessment of the quality of life of pediatric patients with the major chronic childhood skin diseases. An Bras Dermatol. 2012;87(3):361-8.
42. Salek MS, Jung S, Brincat-Ruffini LA, MacFarlane L, Lewis-Jones MS, Basra MK, et al. Clinical experience and psychometric properties of the Children's Dermatology Life Quality Index (CDLQI), 1995-2012. Br J Dermatol. 2013;169(4):734-59.

43. Finlay AY, Khan GK. Dermatology Life Quality Index (DLQI)--a simple practical measure for routine clinical use. Clin Exp Dermatol. 1994;19(3):210-6.
44. World Health Organization (WHO). Globaler Bericht zur Schuppenflechte. Deutsche Übersetzung des „Global Report on Psoriasis" 2016. Verfügbar unter: https://www.psoriasis-bund.de/fileadmin/images/download/WHO-Bericht.pdf. [Zugriff am: 20. Mai 2026]
45. Shikiar R, Willian MK, Okun MM, Thompson CS, Revicki DA. The validity and responsiveness of three quality of life measures in the assessment of psoriasis patients: results of a phase II study. Health Qual Life Outcomes. 2006;4:71.
46. Shikiar R, Bresnahan BW, Stone SP, Thompson C, Koo J, Revicki DA. Validity and reliability of patient reported outcomes used in psoriasis: results from two randomized clinical trials. Health Qual Life Outcomes. 2003;1:53.
47. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses. Stand: 08. April 2026.
48. European Medicines Agency (EMA). ICH Topic E 6 (R1); Guideline for Good Clinical Practice - Note for Guidance on Good Clinical Practice (CPMP/ICH/135/95). 2002. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-e6-r1-guideline-good-clinical-practice-revision-1_en.pdf. [Zugriff am: 20. Mai 2026]
49. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V. Risankizumab. 2019.
50. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Allgemeine Methoden Version 8.0 vom 19.12. 2025.
51. Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.5 (updated August 2024). 2024. Verfügbar unter: https://www.cochrane.org/authors/handbooks-and-manuals/handbook. [Zugriff am: 4. Mai 2026]
52. ClinicalTrials.gov. NCT02684370 – Titel: BI 655066/ABBV-066 (Risankizumab) Versus Ustekinumab and Placebo Comparators in a Randomized Double Blind trIal for Maintenance Use in Moderate to Severe Plaque Type Psoriasis (UltIMMa-1). 2021. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02684370. [Zugriff am: 27. April 2026]
53. EU Clinical Trials Register (EU-CTR). 2014-005117-23 – Titel: BI 655066/ABBV-066 (risankizumab) versus Ustekinumab and placebo comparators in a randomized double blind trIal for Maintenance use in Moderate to severe plaque type psoriasis (UltIMMa-1). 0000. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2014-005117-23. [Zugriff am: 27. April 2026]
54. ClinicalTrials.gov. NCT02684357 – Titel: BI 655066 Versus Ustekinumab and Placebo Comparators in a Randomized Double Blind trIal for Maintenance Use in Moderate to Severe Plaque Type Psoriasis-2 (UltIMMa-2). 2021. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02684357. [Zugriff am: 27. April 2026]
55. EU Clinical Trials Register (EU-CTR). 2015-003622-13 – Titel: BI 655066 versus Ustekinumab and placebo comparators in a randomized double blind trIal for Maintenance use in Moderate to severe plaque type psoriasis-2 (UltIMMa-2). 0000. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2015-003622-13. [Zugriff am: 27. April 2026]

56. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Zusammenfassende Dokumentation über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Risankizumab. 2019.
57. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Risankizumab (Skyrizi™): Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die auf eine systemische Therapie unzureichend angesprochen haben. Modul 4 B. 2019.
58. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Risankizumab (Skyrizi™). Modul 1. 2019.
59. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 811 Risankizumab (Plaque-Psoriasis) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Auftrag: A19-41. 2019.
60. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 834 Risankizumab (Plaque-Psoriasis) – Addendum zum Auftrag A19-41. 2019.
61. AbbVie Inc. Clinical Study Report UltIMMa-1: BI 655066/ABBV-066 (Risankizumab) Versus Ustekinumab and Placebo Comparators in a Randomized Double Blind Trial for Maintenance Use in Moderate to Severe Plaque Type Psoriasis. 2018.
62. Gordon KB, Strober B, Lebwohl M, Augustin M, Blauvelt A, Poulin Y, et al. Efficacy and safety of risankizumab in moderate-to-severe plaque psoriasis (UltIMMa-1 and UltIMMa-2): results from two double-blind, randomised, placebo-controlled and ustekinumab-controlled phase 3 trials. Lancet. 2018;392(10148):650-61.
63. Strober B, Menter A, Leonardi C, Gordon K, Lambert J, Puig L, et al. Efficacy of risankizumab in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis by baseline demographics, disease characteristics and prior biologic therapy: an integrated analysis of the phase III UltIMMa-1 and UltIMMa-2 studies. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2020;34(12):2830-8.
64. Augustin M, Lambert J, Zema C, Thompson EHZ, Yang M, Wu EQ, et al. Effect of Risankizumab on Patient-Reported Outcomes in Moderate to Severe Psoriasis: The UltIMMa-1 and UltIMMa-2 Randomized Clinical Trials. JAMA Dermatol. 2020;156(12):1344-53.
65. Gooderham M, Pinter A, Ferris LK, Warren RB, Zhan T, Zeng J, et al. Long-term, durable, absolute Psoriasis Area and Severity Index and health-related quality of life improvements with risankizumab treatment: a post hoc integrated analysis of patients with moderate-to-severe plaque psoriasis. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2022;36(6):855-65.
66. AbbVie Inc. Clinical Study Report UltIMMa-2: BI 655066/ABBV-066 (Risankizumab) versus Ustekinumab and Placebo Comparators in a Randomized Double Blind Trial for Maintenance Use in Moderate to Severe Plaque Type Psoriasis-2. 2018.
67. AbbVie Inc. Protocol for Study M19-977. OptIMMize-1: A Phase 3, Randomized, Active-controlled Study of Risankizumab in Pediatric Patients With Moderate to Severe Plaque Psoriasis. Version 5.0. 2023.
68. AbbVie Inc. Clinical Study Protocol UltIMMa-1 (M16-008) - BI 655066/ABBV-066 (Risankizumab) Versus Ustekinumab and Placebo Comparators in a Randomized Double Blind Trial for Maintenance Use in Moderate to Severe Plaque Type Psoriasis (11.10.2016). 2016.
69. AbbVie Inc. Clinical Study Protocol UltIMMa-2 (M15-995) - BI 655066/ABBV-066 (Risankizumab) versus Ustekinumab and Placebo Comparators in a Randomized

Double Blind Trial for Maintenance Use in Moderate to Severe Plaque Type Psoriasis-2 (12.10.2016). 2016.
70. AbbVie Inc. Clinical Study Report OptIMMize-1: A Randomized, Active-controlled, Efficacy Assessor-blinded Study to Evaluate Pharmacokinetics, Safety, and Efficacy of Risankizumab in Patients From 6 to Less Than 18 Years of Age With Moderate to Severe Plaque Psoriasis. 2025.
71. Sticherling M, McPherson T, de Lucas Laguna R, Costanzo A, Reed C, Artime E, et al. Patient Characteristics and Treatment Patterns in European Pediatric Patients with Psoriasis: A Real-World, Cross-Sectional Study. Dermatol Ther (Heidelb). 2022;12(8):1793-808.
72. Sticherling M, McPherson T, de Lucas Laguna R, Costanzo A, Reed C, Artime E, et al. Patient Characteristics and Treatment Patterns in European Pediatric Patients with Psoriasis: A Real-World, Cross-Sectional Study - Supplementary Material. Dermatol Ther (Heidelb). 2022;12(8):1793-808.
73. Augustin M, Spehr C, Radtke MA, Boehncke WH, Luger T, Mrowietz U, et al. German psoriasis registry PsoBest: objectives, methodology and baseline data. J Dtsch Dermatol Ges. 2014;12(1):48-57.
74. Sorbe C, Kargin S, von Kiedrowski R, Thaci D, Weyergraf A, Blome C, et al. Are Systemic Drug Choices for Psoriasis by Dermatologists Compatible with Psoriatic Arthritis? Data from the German National Psoriasis Registry PsoBest. Psoriasis (Auckl). 2025;15:197-207.
75. ClinicalTrials.gov. NCT04435600 – Titel: A Randomized, Active-Controlled, Efficacy Assessor-Blinded Study to Evaluate Pharmacokinetics, Safety and Efficacy of Risankizumab in Patients From 6 to Less Than 18 Years of Age With Moderate to Severe Plaque Psoriasis (OptIMMize-1). 2025. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04435600. [Zugriff am: 27. April 2026]
76. Clinical Trials Information System (CTIS). 2023-504156-10-00 – Titel: OptIMMize-1: A Randomized, Active-controlled, Efficacy Assessor-blinded Study to Evaluate Pharmacokinetics, Safety, and Efficacy of Risankizumab in Patients From 6 to Less Than 18 Years of Age With Moderate to Severe Plaque Psoriasis. 0000. Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-504156-10-00. [Zugriff am: 27. April 2026]
77. EU Clinical Trials Register (EU-CTR). 2019-004141-32 – Titel: A Randomized, Active-Controlled, Efficacy Assessor-Blinded Study to Evaluate Pharmacokinetics, Safety and Efficacy of Risankizumab in Patients from 6 to Less than 18 Years of Age with Moderate to Severe Plaque Psoriasis (OptIMMize-1). 0000. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2019-004141-32. [Zugriff am: 27. April 2026]
78. ClinicalTrials.gov. NCT04862286 – Titel: OptIMMize-2: A Phase 3 Multicenter, Single-arm, Open-label Extension Study to Assess the Safety, Tolerability, and Efficacy of Risankizumab in Subjects With Moderate to Severe Plaque Psoriasis Who Have Completed Participation in Study M19-977 (OptIMMize-1). 2025. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04862286. [Zugriff am: 27. April 2026]
79. Clinical Trials Information System (CTIS). 2022-500408-22-00 – Titel: OptIMMize-2: A Phase 3 Multicenter, Single-arm, Open-label Extension Study to Assess the Safety, Tolerability, and Efficacy of Risankizumab in Subjects With Moderate to Severe Plaque Psoriasis Who Have Completed Participation in Study M19-977 (OptIMMize-1). 0000.

Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2022-500408-22-00. [Zugriff am: 27. April 2026]
80. Bundesministerium der Justiz (BMJ). Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V. 2026. Verfügbar unter: https://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/. [Zugriff am: 20. Mai 2026]
81. Seyger MMB, Augustin M, Sticherling M, Bachhuber T, Fang J, Hetherington J, et al. Physician-reported Clinical Unmet Needs, Burden and Treatment Patterns of Paediatric Psoriasis Patients: A US and EU Real-world Evidence Study. Acta Derm Venereol. 2022;102:adv00660.
82. Bronckers IMGJ, Paller AS, West DP, Lara-Corrales I, Tollefson MM, Tom WL, et al. A Comparison of Psoriasis Severity in Pediatric Patients Treated With Methotrexate vs Biologic Agents. JAMA Dermatol. 2020;156(4):384-92.
83. Çakıcı Ö A, Topkarcı Z, Güneş BY, Onsun N, Seçkin D, Ergun T. The Efficacy, Safety and Longevity of Biologic Treatments in Pediatric and Adult Psoriasis Patients: A Comparative Multi-Center, Real-Life Study. Ann Dermatol. 2025;37(2):114-21.
84. Phan C, Beauchet A, Reguiai Z, Severino-Freire M, Mazereeuw-Hautier J, Bursztejn AC, et al. Switching biologics in children with psoriasis: Results from the BiPe cohort. Pediatr Dermatol. 2022;39(1):35-41.
85. Zentrale Ethikkommission bei der Bundesärztekammer. Stellungnahme der Zentralen Kommission zur Wahrung ethischer Grundsätze in der Medizin und ihren Grenzgebieten (Zentrale Ethikkommission) bei der Bundesärztekammer zur Forschung mit Minderjährigen. Dtsch Arztebl International. 2004;101(22):-8387-.
86. European Medicines Agency (EMA). European Medicines Agency decision P/0497/2022 of 2 December 2022 on the acceptance of a modification of an agreed paediatric investigation plan for risankizumab (Skyrizi), (EMEA-001776-PIP01-15-M01) in accordance with Regulation (EC) No 1901/2006 of the European Parliament and of the Council. 2022. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/pip-decision/p-0497-2022-ema-decision-2-december-2022-acceptance-modification-agreed-paediatric-investigation-plan-risankizumab-skyrizi-emea-001776-pip01-15-m01_en.pdf. [Zugriff am: 20. Mai 2026]
87. Cai Y, Fleming C, Yan J. New insights of T cells in the pathogenesis of psoriasis. Cell Mol Immunol. 2012;9(4):302-9.
88. Nestle FO, Kaplan DH, Barker J. Psoriasis. N Engl J Med. 2009;361(5):496-509.
89. Lowes MA, Suarez-Farinas M, Krueger JG. Immunology of psoriasis. Annu Rev Immunol. 2014;32:227-55.
90. Lowes MA, Russell CB, Martin DA, Towne JE, Krueger JG. The IL-23/T17 pathogenic axis in psoriasis is amplified by keratinocyte responses. Trends Immunol. 2013;34(4):174-81.
91. Liu T, Li S, Ying S, Tang S, Ding Y, Li Y, et al. The IL-23/IL-17 Pathway in Inflammatory Skin Diseases: From Bench to Bedside. Front Immunol. 2020;11:594735.
92. Zhang L, Li Y, Yang X, Wei J, Zhou S, Zhao Z, et al. Characterization of Th17 and FoxP3(+) Treg Cells in Paediatric Psoriasis Patients. Scand J Immunol. 2016;83(3):174-80.
93. Cordoro KM, Hitraya-Low M, Taravati K, Sandoval PM, Kim E, Sugarman J, et al. Skin-infiltrating, interleukin-22-producing T cells differentiate pediatric psoriasis from adult psoriasis. J Am Acad Dermatol. 2017;77(3):417-24.

94. Golhen K, Winskill C, Theiler M, Buettcher M, Yeh YH, Zhang N, et al. Understanding efficacy-safety balance of biologics in moderate-to-severe pediatric psoriasis. Front Med (Lausanne). 2022;9:944208.
95. Langley RG, Krueger GG, Griffiths CE. Psoriasis: epidemiology, clinical features, and quality of life. Ann Rheum Dis. 2005;64 Suppl 2:ii18-23; discussion ii4-5.
96. Hamm H, Höger PH. [Psoriasis in children and adolescents : Short update and guideline-based treatment]. Dermatologie (Heidelb). 2023;74(5):340-9. Psoriasis im Kindes- und Jugendalter : Kurzes Update und leitliniengerechte Therapie.
97. Kim HO, Kang SY, Kim JC, Park CW, Chung BY. Pediatric Psoriasis: From New Insights into Pathogenesis to Updates on Treatment. Biomedicines. 2021;9(8):940.
98. Sieminska I, Pieniawska M, Grzywa TM. The Immunology of Psoriasis-Current Concepts in Pathogenesis. Clin Rev Allergy Immunol. 2024;66(2):164-91.
99. Woo YR, Cho DH, Park HJ. Molecular Mechanisms and Management of a Cutaneous Inflammatory Disorder: Psoriasis. Int J Mol Sci. 2017;18(12).
100. Relhan V, Kaur A, Priyadharshini BV. Pediatric Psoriasis: A Comprehensive Review with a Focus on the Latest Therapeutic Updates. Indian J Paediatr Dermatol. 2024;25(4).
101. Augustin M, Glaeske G, Radtke MA, Christophers E, Reich K, Schäfer I. Epidemiology and comorbidity of psoriasis in children. Br J Dermatol. 2010;162(3):633-6.
102. Prignano F, Ricceri F, Pescitelli L, Lotti T. Itch in psoriasis: epidemiology, clinical aspects and treatment options. Clin Cosmet Investig Dermatol. 2009;2:9-13.
103. Kimball AB, Wu EQ, Guérin A, Yu AP, Tsaneva M, Gupta SR, et al. Risks of developing psychiatric disorders in pediatric patients with psoriasis. J Am Acad Dermatol. 2012;67(4):651-7.e1-2.
104. Hedemann TL, Liu X, Kang CN, Husain MI. Associations between psoriasis and mental illness: an update for clinicians. Gen Hosp Psychiatry. 2022;75:30-7.
105. Kimball AB, Jacobson C, Weiss S, Vreeland MG, Wu Y. The psychosocial burden of psoriasis. Am J Clin Dermatol. 2005;6(6):383-92.
106. Kelly KA, Balogh EA, Kaplan SG, Feldman SR. Skin Disease in Children: Effects on Quality of Life, Stigmatization, Bullying, and Suicide Risk in Pediatric Acne, Atopic Dermatitis, and Psoriasis Patients. Children (Basel). 2021;8(11).
107. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Deucravacitinib (Plaque-Psoriasis). 2023.

Anhang 4A: Suchstrategien – bibliografische Recherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Recherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche et cetera). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (zum Beispiel Medline), die verwendete Suchoberfläche (zum Beispiel NML, Ovid et cetera), das Datum der Suche, das Zeitsegment (zum Beispiel: „1946 to 2024 week 07“) 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).

Wird im Falle einer vorangegangenen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 auf die Recherche im EU-Dossier durch Verweis Bezug genommen und liegt die Recherche im EU-Dossier mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt, ist die Recherche zu aktualisieren. Die aktualisierte Recherche ist im Dossier darzustellen.

Datenbankname	Medline
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	23.08.2024
Zeitsegment	ALL <1946 to August 23, 2024>
Suchfilter	Lefebvre [Quelle[23]] – Cochrane Highly Sensitive Search Strategy for identifying randomized trials in MEDLINE: sensitivity- and precision-maximizing version (2023 revision)

#	**Suchbegriffe**	Ergebnis
1	exp Myocardial Infarction/ or Acute Coronary Syndrome/	215276
2	exp Percutaneous Coronary Intervention/	67684
3	((acute adj1 coronary adj1 syndrome*) or (myocardial adj1 infarction)).ti,ab.	243348
4	(percutaneous adj1 coronary adj1 intervention*).ti,ab.	46088
5	or/1-4	354183
6	ticagrelor*.mp.	4448
7	exp randomized controlled trial/	621265
8	controlled clinical trial.pt.	95592
9	(randomized or placebo or randomly).ab.	1146056
10	clinical trials as topic.sh.	203134
11	trial.ti.	316232
12	or/7-11	1622239
13	exp animals/ not humans.sh.	5251605
14	12 not 13	1494779
15	and/5-6,14	1144

[23] Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Lefebvre C, Glanville J, Briscoe S et al. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions; Version 6.4; Technical Supplement to Chapter 4: Searching for and selecting studies [online]. 2024 [Zugriff: 21.02.2024]. URL: https://training.cochrane.org/handbook/current/chapter-04-technical-supplement-searching-and-selecting-studies. 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	Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process, In-Data-Review & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions 1946 to April 24, 2026
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	27.04.2026
Zeitsegment	1946 to April 24, 2026
Suchfilter	keiner

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	(risankizumab* or BI-655066* or BI655066* or ABBV-066* or ABBV066* or Skyrizi* or 1612838-76-2).mp.	897
2	1612838-76-2.rn.	0
3	1 or 2	897
4	exp psoriasis/	53.739
5	psoria*.mp.	78.196
6	4 or 5	78.196
7	3 and 6	604

Datenbankname	EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials March 2026; EBM Reviews - Cochrane Database of Systematic Reviews 2005 to April 15, 2026; EBM Reviews - Database of Abstracts of Reviews of Effects 1st Quarter 2016; EBM Reviews - Health Technology Assessment 4th Quarter 2016; EBM Reviews - NHS Economic Evaluation Database 1st Quarter 2016
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	27.04.2026
Zeitsegment	March 2026; 2005 to April 15, 2026; 1st Quarter 2016; 4th Quarter 2016; 1st Quarter 2016
Suchfilter	keiner

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	(risankizumab* or BI-655066* or BI655066* or ABBV-066* or ABBV066* or Skyrizi* or 1612838-76-2).mp.	455
2	exp psoriasis/	5.007
3	psoria*.mp.	13.029
4	2 or 3	13.029
5	1 and 4	235

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

Datenbankname	Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process, In-Data-Review & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions 1946 to April 24, 2026
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	27.04.2026
Zeitsegment	1946 to April 24, 2026
Suchfilter	keiner

#	Suchbegriffe	Ergebnis
8	(risankizumab* or BI-655066* or BI655066* or ABBV-066* or ABBV066* or Skyrizi* or 1612838-76-2).mp.	897
9	1612838-76-2.rn.	0
10	1 or 2	897
11	exp psoriasis/	53.739
12	psoria*.mp.	78.196
13	4 or 5	78.196
14	3 and 6	604

Datenbankname	EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials March 2026; EBM Reviews - Cochrane Database of Systematic Reviews 2005 to April 15, 2026; EBM Reviews - Database of Abstracts of Reviews of Effects 1st Quarter 2016; EBM Reviews - Health Technology Assessment 4th Quarter 2016; EBM Reviews - NHS Economic Evaluation Database 1st Quarter 2016
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	27.04.2026
Zeitsegment	March 2026; 2005 to April 15, 2026; 1st Quarter 2016; 4th Quarter 2016; 1st Quarter 2016;
Suchfilter	keiner

#	Suchbegriffe	Ergebnis
6	(risankizumab* or BI-655066* or BI655066* or ABBV-066* or ABBV066* or Skyrizi* or 1612838-76-2).mp.	455
7	exp psoriasis/	5.007
8	psoria*.mp.	13.029
9	2 or 3	13.029
10	1 and 4	235

Anhang 4B: 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 et cetera) wie unten angegeben. Für jede/s durchsuchte Studienregister/Studienergebnisdatenbank ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters/Studienergebnisdatenbank (zum Beispiel clinicaltrials.gov), die Internetadresse, unter der das/die Studienregister/Studienergebnisdatenbank erreichbar ist (zum Beispiel 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.

Wird im Falle einer vorangegangenen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 auf die Recherche im EU-Dossier durch Verweis Bezug genommen und liegt die Recherche im EU-Dossier mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt, ist die Recherche zu aktualisieren. Die aktualisierte Recherche ist im Dossier darzustellen.

Studienregister/Studienergebnisdatenbank	ClinicalTrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	23.08.2024
Eingabeoberfläche	Basic Search
Suchstrategie	(ticagrelor OR AZD-6140) AND (acute coronary syndrome OR myocardial infarction) [Other terms]
Treffer	452

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

Studienregister	ClinicalTrials.gov	
Internetadresse	https://clinicaltrials.gov	
Datum der Suche	27.04.2026	
Suchstrategie	Condition or disease:	psoriasis OR psoriatic
	Intervention/treatment:	risankizumab OR BI-655066 OR BI655066 OR ABBV-066 OR ABBV066 OR Skyrizi
	Other terms	
Treffer	**60**	

Studienregister	Clinical Trials Information System	
Internetadresse	https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials	
Datum der Suche	27.04.2026	
Suchstrategie	Contain all of these terms	
	Contain any of these terms	risankizumab, BI-655066, BI655066, ABBV-066, ABBV066, Skyrizi
	Does not contain any of these terms	
Treffer	**25**	

Studienregister	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	27.04.2026
Suchstrategie	(risankizumab OR BI-655066 OR BI655066 OR ABBV-066 OR ABBV066 OR Skyrizi OR 1612838-76-2) AND (psoriasis OR psoriatic)
Treffer	**18**

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

Studienregister	ClinicalTrials.gov	
Internetadresse	https://clinicaltrials.gov	
Datum der Suche	27.04.2026	
Suchstrategie	Condition or disease:	psoriasis OR psoriatic
	Intervention/treatment:	risankizumab OR BI-655066 OR BI655066 OR ABBV-066 OR ABBV066 OR Skyrizi
	Other terms	
Treffer	**60**	

Studienregister	Clinical Trials Information System	
Internetadresse	https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials	
Datum der Suche	27.04.2026	
Suchstrategie	Contain all of these terms	
	Contain any of these terms	risankizumab, BI-655066, BI655066, ABBV-066, ABBV066, Skyrizi
	Does not contain any of these terms	
Treffer	**25**	

Studienregister	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	27.04.2026
Suchstrategie	(risankizumab OR BI-655066 OR BI655066 OR ABBV-066 OR ABBV066 OR Skyrizi OR 1612838-76-2) AND (psoriasis OR psoriatic)
Treffer	**18**

Anhang 4C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Recherche)

Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der/den bibliografischen Recherche(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 et cetera) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel 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.

Sofern Informationen zu im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der/den bibliografischen Recherche(n) im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4D: 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 et cetera) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel 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.

Sofern Informationen zu durch die Studienregistersuche(n)/Studienergebnisdatenbanksuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Registereinträgen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Suche nach RCT im vorliegenden Anwendungsgebiet (Kinder und Jugendliche)

Register	Trefferzahl	Ausgeschlossene Registereinträge	Eingeschlossene Registereinträge
CT.gov	60	60 (Nr. 1 – 60)	0
CTIS	25	25 (Nr. 61 – 85)	0
EU-CTR	18	18 (Nr. 86 – 103)	0
Summe	103	103	0

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
ClinicalTrials.gov (CT.gov)			
1.	NCT01577550	Safety, Tolerability, Efficacy, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of Single Rising i.v. (Stage 1) and s.c. (Stage 2) Doses of BI 655066 in Male and Female Patients With Moderate to Severe Psoriasis (Randomised, Double-blind, Placebo-controlled Within Dose Groups). ClinicalTrials.gov. 2012. [Zugriffsdatum: 27.04.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT01577550	A2 andere Intervention
2.	NCT02684357	BI 655066 Versus Ustekinumab and Placebo Comparators in a Randomized Double Blind trIal for Maintenance Use in Moderate to Severe Plaque Type Psoriasis-2 (UltIMMa-2). ClinicalTrials.gov. 2016. [Zugriffsdatum: 27.04.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02684357	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
3.	NCT01848028	Long-Term Benefits and Safety of Systemic Psoriasis Therapy: German Registry on the Treatment of Psoriasis With Biologics and Systemic Therapeutics. ClinicalTrials.gov. 2008. [Zugriffsdatum: 27.04.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT01848028	A5 anderer Studientyp
4.	NCT02054481	A 48 Weeks Study of Three Different Dose Regimens of BI 655066 Administered Subcutaneously in Patients With Moderate to Severe Chronic Plaque Psoriasis (Randomised, Dose-ranging, Active-comparator-controlled (Ustekinumab), Double-blind Within Dose Groups of BI 655066). ClinicalTrials.gov. 2014. [Zugriffsdatum: 27.04.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02054481	A2 andere Intervention
5.	NCT02203851	An Open Label Extension Trial Assessing the Safety and Efficacy of BI 655066/ ABBV-066/Risankizumab Administered Subcutaneously in Patients With Moderate to Severe Chronic Plaque Psoriasis. ClinicalTrials.gov. 2014. [Zugriffsdatum: 27.04.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02203851	A2 andere Intervention
6.	NCT02684370	BI 655066/ABBV-066 (Risankizumab) Versus Ustekinumab and Placebo Comparators in a Randomized Double Blind trIal for Maintenance Use in Moderate to Severe Plaque Type Psoriasis (UltIMMa-1). ClinicalTrials.gov. 2016. [Zugriffsdatum: 27.04.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02684370	A1 andere Population
7.	NCT02694523	BI 655066/ABBV-066 (Risankizumab) Versus Adalimumab in a Randomized, Double Blind, Parallel Group Trial in Moderate to Severe Plaque Psoriasis to Assess Safety and Efficacy After 16 Weeks of Treatment and After Inadequate Adalimumab Treatment Response (IMMvent). ClinicalTrials.gov. 2016. [Zugriffsdatum: 27.04.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02694523	A1 andere Population
8.	NCT02719171	A Randomised, Double-blind, Placebo-controlled, Proof-of-concept, Dose-ranging Study of BI 655066/ABBV-066/Risankizumab in Patients With Active Psoriatic Arthritis. ClinicalTrials.gov. 2016. [Zugriffsdatum: 27.04.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02719171	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
9.	NCT02772601	The Effect of Multiple Subcutaneous Doses of Risankizumab on the Single Dose Pharmacokinetics of Cytochrome P450 Substrates (Caffeine, Warfarin, Omeprazole, Metoprolol and Midazolam) Administered Orally in an Open-label, One-sequence Trial in Patients With Plaque Psoriasis With or Without Concomitant Psoriatic Arthritis. ClinicalTrials.gov. 2016. [Zugriffsdatum: 27.04.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02772601	A5 anderer Studientyp
10.	NCT02986373	A Phase 2 Single-Arm Open-Label Extension Study to Investigate Safety With Risankizumab in Psoriatic Arthritis Subjects Who Have Completed Week 24 Visit of Study M16-002 (1311.5). ClinicalTrials.gov. 2016. [Zugriffsdatum: 27.04.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02986373	A1 andere Population
11.	NCT03000075	A Phase II/III, Randomized, Double-blind Study to Evaluate Efficacy and Safety of Two Different Dose Regimens of BI 655066 (Risankizumab) and Placebo and Maintenance of Response of BI 655066 (Risankizumab) Administered Subcutaneously in Japanese Patients With Moderate to Severe Chronic Plaque Type Psoriasis.. ClinicalTrials.gov. 2016. [Zugriffsdatum: 27.04.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03000075	A1 andere Population
12.	NCT03022045	A Phase 3, Randomized, Open-Label Study to Assess Efficacy and Safety of Two Different Dose Regimens of Risankizumab Administered Subcutaneously in Japanese Subjects With Generalized Pustular Psoriasis or Erythrodermic Psoriasis. ClinicalTrials.gov. 2017. [Zugriffsdatum: 27.04.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03022045	A1 andere Population
13.	NCT03047395	A Multicenter, Open Label Study to Assess the Safety and Efficacy of Risankizumab for Maintenance in Moderate to Severe Plaque Type Psoriasis (LIMMITLESS). ClinicalTrials.gov. 2017. [Zugriffsdatum: 27.04.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03047395	A1 andere Population
14.	NCT03219437	A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Double-Dummy, Active Controlled Study Comparing the Safety and Efficacy of Risankizumab to Methotrexate in Subjects With Moderate to Severe Plaque Psoriasis. ClinicalTrials.gov. 2018. [Zugriffsdatum: 27.04.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03219437	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
15.	NCT03255382	A Randomized, Controlled, Multicenter, Open Label Study With Blinded Assessment of the Efficacy of the Humanized Anti-IL-23p19 Risankizumab Compared to FUMADERM® in Subjects With Moderate to Severe Plaque Psoriasis Who Are Naïve to and Candidates for Systemic Therapy. ClinicalTrials.gov. 2017. [Zugriffsdatum: 27.04.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03255382	A1 andere Population
16.	NCT03478787	A Multicenter, Randomized, Open Label, Efficacy Assessor-Blinded Study of Risankizumab Compared to Secukinumab for the Treatment of Adult Subjects With Moderate to Severe Plaque Psoriasis Who Are Candidates for Systemic Therapy. ClinicalTrials.gov. 2018. [Zugriffsdatum: 27.04.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03478787	A1 andere Population
17.	NCT03518047	Risankizumab Versus Placebo in a Randomized, Double Blind, Parallel Group Trial in Moderate to Severe Plaque Psoriasis to Assess Safety and Efficacy After 16 Weeks of Treatment in the Russian Federation (IMMpress). ClinicalTrials.gov. 2018. [Zugriffsdatum: 27.04.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03518047	A1 andere Population
18.	NCT03671148	A Phase 3, Randomized, Double-Blind Study Comparing Risankizumab to Placebo in Subjects With Active Psoriatic Arthritis Including Those Who Have a History of Inadequate Response or Intolerance to Biologic Therapy(Ies) (KEEPsAKE 2). ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 27.04.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03671148	A1 andere Population
19.	NCT03675308	A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Study Comparing Risankizumab to Placebo in Subjects With Active Psoriatic Arthritis (PsA) Who Have a History of Inadequate Response to or Intolerance to at Least One Disease Modifying Anti-Rheumatic Drug (DMARD) Therapy (KEEPsAKE 1). ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 27.04.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03675308	A1 andere Population
20.	NCT03875482	A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Assess the Safety and Efficacy of Risankizumab Using a New Formulation for the Treatment of Adult Subjects With Moderate to Severe Plaque Psoriasis. ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 27.04.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03875482	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
21.	NCT03875508	Plaque Psoriasis: Usability of the Risankizumab Autoinjector Combination Product in Adults With Moderate to Severe Psoriasis. ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 27.04.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03875508	A1 andere Population
22.	NCT03982394	Multi-Country Prospective ObserVAtionaL, Cohort Study of Patients With Moderate to Severe Chronic PlaqUE Psoriasis (VALUE). ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 27.04.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03982394	A5 anderer Studientyp
23.	NCT04102007	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 Risankizumab. ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 27.04.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04102007	A1 andere Population
24.	NCT04340076	Dose Reduction of the New Generation Biologicals (IL17 and IL23 Inhibitors) in Psoriasis: A Pragmatic, Multicentre, Randomized, Controlled, Non-inferiority Study - BeNeBio Study. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 27.04.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04340076	A3 andere Vergleichs-therapie
25.	NCT04433442	Post-Marketing Surveillance to Evaluate the Safety and Effectiveness of Risankizumab (Skyrizi) in Adult Moderate to Severe Plaque Psoriasis and Psoriatic Arthritis Patients. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 27.04.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04433442	A5 anderer Studientyp
26.	NCT04435600	A Randomized, Active-Controlled, Efficacy Assessor-Blinded Study to Evaluate Pharmacokinetics, Safety and Efficacy of Risankizumab in Patients From 6 to Less Than 18 Years of Age With Moderate to Severe Plaque Psoriasis. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 27.04.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04435600	A5 anderer Studientyp
27.	NCT04451720	A Phase 3, Multicenter, Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind Study to Evaluate Risankizumab in Adult Japanese Subjects With Moderate to Severe Palmoplantar Pustulosis. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 27.04.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04451720	A1 andere Population
28.	NCT04630652	Immune Modification of Psoriasis by Selective IL-23 Blockade Using Risankizumab. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 27.04.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04630652	A5 anderer Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
29.	NCT04713592	IMMprint: A Phase 3b Multicenter, Randomized, Double-Blind, Parallel-Group, Placebo-Controlled Study Evaluating Safety and Efficacy of Risankizumab Compared to Placebo in Adult Subjects With Moderate to Severe Plaque Psoriasis With Palmoplantar (Non-Pustular) Involvement (PPPsO). ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 27.04.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04713592	A1 andere Population
30.	NCT04722640	Exploring the Effects of IL-23 Inhibition by Risankizumab on Psoriasis Autoimmunity. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 27.04.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04722640	A1 andere Population
31.	NCT04780516	Prospective Non-Interventional Study to Investigate the Durable Effectiveness of Risankizumab Using Digital and Remote Evaluation Tools in Moderate to Severe Psoriasis Patients - prIMMa Study. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 27.04.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04780516	A5 anderer Studientyp
32.	NCT04799990	Post-Marketing Real World Safety Study of Risankizumab in the United States. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 27.04.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04799990	A5 anderer Studientyp
33.	NCT04818385	Prospective Observational Cohort Study of Patients With Moderate to Severe Chronic Plaque Psoriasis in Taiwan. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 27.04.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04818385	A5 anderer Studientyp
34.	NCT04846959	Risankizumab Pregnancy Exposure Registry: a Prospective Observational Study on the Safety of Risankizumab Exposure in Pregnant Women and Their Offspring. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 27.04.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04846959	A5 anderer Studientyp
35.	NCT04862286	OptIMMize-2: A Phase 3 Multicenter, Single-arm, Open-label Extension Study to Assess the Safety, Tolerability, and Efficacy of Risankizumab in Subjects With Moderate to Severe Plaque Psoriasis Who Have Completed Participation in Study M19-977 (OptIMMize-1). ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 27.04.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04862286	A5 anderer Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
36.	NCT04908475	A Phase 4 Multicenter, Randomized, Open-label, Efficacy Assessor-blinded Study of Risankizumab Compared to Apremilast for the Treatment of Adult Subjects With Moderate Plaque Psoriasis Who Are Candidates for Systemic Therapy. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 27.04.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04908475	A1 andere Population
37.	NCT05083078	A Phase 1 Study to Assess the Relative PK and Tissue Distribution of Guselkumab and Risankizumab in Healthy Participants and Patients With Psoriatic Arthritis. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 27.04.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05083078	A1 andere Population
38.	NCT05270733	Development of Predictive Psoriasis Response Endotypes Using Single Cell Transcriptomics in Ustekinumab Responders Versus Non-responders. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 27.04.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05270733	A5 anderer Studientyp
39.	NCT05283135	Decreasing Resident Memory T Cells While Increasing Clinical Durability: Higher Induction Doses of Risankizumab for Moderate-to-severe Plaque Psoriasis. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 27.04.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05283135	A2 andere Intervention
40.	NCT05320159	Characteristics, Treatment Patterns, and Treatment Satisfaction Among Psoriasis Patients Treated With Cosentyx (Secukinumab). ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 27.04.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05320159	A5 anderer Studientyp
41.	NCT05685940	Evaluation of the Predictive Value of Early Serum Trough Concentrations and Anti-drug Antibodies of Risankizumab and the Development of a Response-concentration Curve for Risankizumab in Patients With Psoriasis. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 27.04.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05685940	A1 andere Population
42.	NCT05959070	Multi-Country Prospective Real-World Study to Validate the CLCI Instrument (DermCLCI-p) in Patients With Moderate-to-Severe Chronic Plaque Psoriasis (IMMagine). ClinicalTrials.gov. 2023. [Zugriffsdatum: 27.04.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05959070	A5 anderer Studientyp
43.	NCT05969223	A Phase 4 Multicenter, Randomized, Double-Blind Study of Risankizumab for the Treatment of Adult Subjects With Moderate to Severe Genital Psoriasis or Moderate to Severe Scalp Psoriasis. ClinicalTrials.gov. 2023. [Zugriffsdatum: 27.04.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05969223	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
44.	NCT02672852	BI 655066 / ABBV-066 (Risankizumab) Versus Placebo In a Multicenter Randomized Double-blind Study in Patients With Moderate to Severe Chronic Plaque Psoriasis Evaluating the Efficacy and Safety With Randomized Withdrawal and Re-treatment (IMMhance). ClinicalTrials.gov. 2016. [Zugriffsdatum: 27.04.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02672852	A1 andere Population
45.	NCT06100744	Open-label, Randomized, Assessor-blinded, Efficacy, Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics Study of Subcutaneous Risankizumab With an Adalimumab Reference Arm in Children With Active Juvenile Psoriatic Arthritis. ClinicalTrials.gov. 2024. [Zugriffsdatum: 27.04.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06100744	A1 andere Population
46.	NCT06247319	A Non-interventional, Prospective Study to Evaluate the Effectiveness of Risankizumab in Patients With Recent Diagnosis of Moderate Plaque Psoriasis in a Real Life Setting in Greece- the REDEFINE Study. ClinicalTrials.gov. 2024. [Zugriffsdatum: 27.04.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06247319	A5 anderer Studientyp
47.	NCT06333860	A Phase 4 Multicenter, Randomized, Open-label, Efficacy Assessor Blinded Study of Risankizumab Compared to Deucravacitinib for the Treatment of Adult Subjects With Moderate Plaque Psoriasis Who Are Candidates for Systemic Therapy. ClinicalTrials.gov. 2024. [Zugriffsdatum: 27.04.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06333860	A1 andere Population
48.	NCT06399432	Mediterranean Diet vs no Dietary Intervention for Improving Signs and Symptoms of Psoriasis in Patients Treated With Anti-IL-17 or Anti-IL-23 Inhibitors. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 27.04.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06399432	A2 andere Intervention
49.	NCT06624228	A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Risankizumab-Controlled, Parallel-Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Bimekizumab in Adult Study Participants With Active Psoriatic Arthritis. ClinicalTrials.gov. 2024. [Zugriffsdatum: 27.04.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06624228	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
50.	NCT06641089	A Phase 3, Parallel-group, Randomized, Double-blind, 4-arm, Placebo-controlled, Multicenter Study With Risankizumab as Active Reference Arm, to Investigate the Efficacy and Safety of Subcutaneous Sonelokimab in Male and Female Participants Aged 18 Years and Over With Active Psoriatic Arthritis and Previous Inadequate Response or Intolerance to Tumor Necrosis Factor-α Inhibitors. ClinicalTrials.gov. 2024. [Zugriffsdatum: 27.04.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06641089	A1 andere Population
51.	NCT06764693	Prospective Multi-country, Real-world, Multi-arm Study of Treatment PErsistence With RISankizumab in Psoriatic Arthritis (PERIS). ClinicalTrials.gov. 2025. [Zugriffsdatum: 27.04.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06764693	A5 anderer Studientyp
52.	NCT06865105	A Phase 2 Multicenter, Randomized, Platform Study of Targeted Therapies for the Treatment of Adult Subjects With Active Psoriatic Arthritis. ClinicalTrials.gov. 2025. [Zugriffsdatum: 27.04.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06865105	A1 andere Population
53.	NCT07021495	A Prospective, Multi-Center, Observational Biomarker Real-World Evidence Study for In-Depth Profiling of Patients With Chronic Immune-Mediated Inflammatory Skin Diseases in Daily Practice. ClinicalTrials.gov. 2025. [Zugriffsdatum: 27.04.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT07021495	A5 anderer Studientyp
54.	NCT07039110	The Real-World Impact of Risankizumab on the Quality of Life and Cumulative Life Course Impairment (CLCI) in Patients With Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis (DREAM). ClinicalTrials.gov. 2025. [Zugriffsdatum: 27.04.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT07039110	A5 anderer Studientyp
55.	NCT07041112	Pharmacogenetic Observational Study Evaluating the Influence of Genetic Variants and Cardiometabolic Risk Factors on 10-Year Survival of Biologic Therapies in Patients With Cutaneous Psoriasis With or Without Psoriatic Arthritis. ClinicalTrials.gov. 2012. [Zugriffsdatum: 27.04.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT07041112	A5 anderer Studientyp
56.	NCT07138898	Immunosuppressant Management in Rheumatology Patients Undergoing Elective Total Shoulder Arthroplasty. ClinicalTrials.gov. 2025. [Zugriffsdatum: 27.04.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT07138898	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
57.	NCT07166315	Clinical Characteristics, Treatment Patterns and Outcomes in Patients With axSpA and PsA Following Initiation of Bimekizumab, Risankizumab, Guselkumab, Upadacitinib or a TNF Inhibitor. ClinicalTrials.gov. 2025. [Zugriffsdatum: 27.04.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT07166315	A5 anderer Studientyp
58.	NCT07258745	A Randomized, Double-Blind, Single-Dose, Parallel-Group, Three-Arm Trial to Compare the Pharmacokinetics, Safety, Tolerability, and Immunogenicity Profiles of CKD-704 (Risankizumab Biosimilar), EU-approved Skyrizi®, and US-licensed Skyrizi® in Healthy Adult Participants. ClinicalTrials.gov. 2025. [Zugriffsdatum: 27.04.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT07258745	A1 andere Population
59.	NCT07352566	Utilization of a Cutaneous Therapy In Situ Microdevice. ClinicalTrials.gov. 2026. [Zugriffsdatum: 27.04.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT07352566	A2 andere Intervention
60.	NCT07448402	National Registry of Patients With Psoriatic Disease Receiving Interleukin-23 Inhibitor Therapy Within the Costa Rican Social Security System. ClinicalTrials.gov. 2026. [Zugriffsdatum: 27.04.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT07448402	A5 anderer Studientyp
Clinical Trials Information System (CTIS)			
61.	2023-505477-33-00	A Phase 3, Randomized, Double-Blind Study Comparing Risankizumab to Placebo in Subjects with Active Psoriatic Arthritis Including Those Who Have a History of Inadequate Response or Intolerance to Biologic Therapy(ies) (KEEPsAKE 2). CTIS. 2019. [Zugriffsdatum: 27.04.2026]. Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-505477-33-00	A1 andere Population
62.	2023-505478-14-00	A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Study Comparing Risankizumab to Placebo in Subjects with Active Psoriatic Arthritis (PsA) Who Have a History of Inadequate Response to or intolerance to at Least One Disease Modifying Anti-Rheumatic Drug (DMARD) Therapy (KEEPsAKE 1). CTIS. 2019. [Zugriffsdatum: 27.04.2026]. Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-505478-14-00	A1 andere Population
63.	2023-504156-10-00	OptIMMize-1: A Randomized, Active-controlled, Efficacy Assessor-blinded Study to Evaluate Pharmacokinetics, Safety, and Efficacy of Risankizumab in Patients From 6 to Less Than 18 Years of Age With Moderate to Severe Plaque Psoriasis. CTIS. 2021. [Zugriffsdatum: 27.04.2026]. Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-504156-10-00	A5 anderer Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
64.	2022-500408-22-00	OptIMMize-2: A Phase 3 Multicenter, Single-arm, Open-label Extension Study to Assess the Safety, Tolerability, and Efficacy of Risankizumab in Subjects With Moderate to Severe Plaque Psoriasis Who Have Completed Participation in Study M19-977 (OptIMMize-1).. CTIS. 2022. [Zugriffsdatum: 27.04.2026]. Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2022-500408-22-00	A5 anderer Studientyp
65.	2023-506026-36-00	Open-label, randomized, assessor-blinded, efficacy, safety, tolerability, and pharmacokinetics study of subcutaneous risankizumab with an adalimumab reference arm in children with active juvenile psoriatic arthritis. CTIS. 2024. [Zugriffsdatum: 27.04.2026]. Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-506026-36-00	A1 andere Population
66.	2023-509738-20-00	A Phase 4 Multicenter, Randomized, Open-label, Efficacy Assessor-blinded-Study of Risankizumab Compared to Deucravacitinib for the Treatment of Adult Subjects with Moderate Plaque Psoriasis who are Candidates for Systemic Therapy. CTIS. 2024. [Zugriffsdatum: 27.04.2026]. Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-509738-20-00	A1 andere Population
67.	2024-511738-11-00	A MULTICENTER, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, RISANKIZUMABCONTROLLED, PARALLEL-GROUP STUDY TO EVALUATE THE EFFICACY AND SAFETY OF BIMEKIZUMAB IN ADULT STUDY PARTICIPANTS WITH ACTIVE PSORIATIC ARTHRITIS. CTIS. 2025. [Zugriffsdatum: 27.04.2026]. Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-511738-11-00	A1 andere Population
68.	2025-522345-21-00	Pharmacokinetic, Safety, Tolerability, and Immunogenicity Comparison of CKD-704 (risankizumab biosimilar), with EU-approved Skyrizi®, and US licensed Skyrizi® in Healthy Adult Participants. CTIS. 2025. [Zugriffsdatum: 27.04.2026]. Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2025-522345-21-00	A1 andere Population
69.	2022-500311-39-00	Prevention of postoperative endoscopic recurrence with endoscopy-driven versus systematic biological therapy: a randomized, multicentre, parallel group pragmatic non-inferiority trial in adult patients with Crohn's disease undergoing an ileocolonic resection with ileocolonic anastomosis. CTIS. 2022. [Zugriffsdatum: 27.04.2026]. Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2022-500311-39-00	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
70.	2022-501645-70-00	A Phase 3, Multicenter, Randomized, Efficacy Assessor-Blinded Study of Risankizumab Compared to Ustekinumab for the Treatment of Adult Subjects With Moderate to Severe Crohn's Disease Who Have Failed Anti-TNF therapy. CTIS. 2020. [Zugriffsdatum: 27.04.2026]. Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2022-501645-70-00	A1 andere Population
71.	2022-502050-14-00	A Phase 3, Multi-Center Study to Evaluate the Pharmacokinetics, Efficacy, and Safety of Risankizumab with Open-Label Induction, Randomized Double-Blind Maintenance, and Long-Term Extension Periods in Pediatric Subjects (2 to < 18 Years of Age) with Moderately to Severely Active Crohn's Disease. CTIS. 2024. [Zugriffsdatum: 27.04.2026]. Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2022-502050-14-00	A1 andere Population
72.	2023-506399-28-00	A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled 52-Week Maintenance and an Open-Label Extension Study of the Efficacy and Safety of Risankizumab in Subjects with Crohn's Disease. CTIS. 2018. [Zugriffsdatum: 27.04.2026]. Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-506399-28-00	A1 andere Population
73.	2023-506994-36-00	A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo Controlled 52-Week Maintenance and an Open-Label Extension Study of the Efficacy and Safety of Risankizumab in Subjects with Ulcerative Colitis. CTIS. 2018. [Zugriffsdatum: 27.04.2026]. Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-506994-36-00	A1 andere Population
74.	2023-507718-28-00	Effects of IL-23 inhibition in patients with very early axial spondyloarthritis – evidence for a true disease modification?. CTIS. 2024. [Zugriffsdatum: 27.04.2026]. Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-507718-28-00	A1 andere Population
75.	2023-508251-39-00	A prospective, randomized, controlled, open label, assessor-blinded, parallel-group Phase III clinical trial to evaluate the impact of tapering systemic immunosuppressive therapy in a treat-to-target approach on maintaining minimal disease activity in adult subjects with psoriatic arthritis. CTIS. 2020. [Zugriffsdatum: 27.04.2026]. Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-508251-39-00	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
76.	2023-509096-16-00	An Interventional Study to Evaluate Treating to a Target of Transmural Healing in Patients with Moderately to Severely Active Crohn's Disease (VECTORS). CTIS. 2024. [Zugriffsdatum: 27.04.2026]. Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-509096-16-00	A1 andere Population
77.	2024-513009-30-00	A Phase 2a Multicenter, Randomized, Platform Study of Targeted Therapies for the Treatment of Adult Subjects with Moderate to Severe Crohn's Disease. CTIS. 2024. [Zugriffsdatum: 27.04.2026]. Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-513009-30-00	A1 andere Population
78.	2024-514695-41-00	A Phase 3, Multi-Center Study to Evaluate the Pharmacokinetics, Efficacy, and Safety of Risankizumab with Open-Label Induction, Randomized Double-Blind Maintenance, and Open-Label Long-Term Extension Periods in Pediatric Subjects (2 to < 18 Years of Age) with Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis. CTIS. 2025. [Zugriffsdatum: 27.04.2026]. Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-514695-41-00	A1 andere Population
79.	2024-515358-25-00	Investigating the safety, feasibility, and optimal dose of risankizumab-800CW for visualizing drug targeting in Inflammatory Bowel Disease. CTIS. 2024. [Zugriffsdatum: 27.04.2026]. Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-515358-25-00	A1 andere Population
80.	2024-516023-13-00	A Phase 3, Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Risankizumab Subcutaneous Induction Treatment in Subjects with Moderately to Severely Active Crohn's Disease. CTIS. 2024. [Zugriffsdatum: 27.04.2026]. Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-516023-13-00	A1 andere Population
81.	2024-516219-25-00	A Phase 3, parallel-group, randomized, double-blind, 4-arm, placebo-controlled, multicenter study with risankizumab as active reference arm, to investigate the efficacy and safety of subcutaneous sonelokimab in male and female participants aged 18 years and over with active psoriatic arthritis and previous inadequate response or intolerance to tumor necrosis factor-α inhibitors. CTIS. 2025. [Zugriffsdatum: 27.04.2026]. Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-516219-25-00	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
82.	2024-518998-33-00	A Phase 3b, Multicenter, Randomized, Open-Label Study of Risankizumab Compared to Vedolizumab for the Treatment of Adult Subjects With Moderate to Severe Ulcerative Colitis Who are Naïve to Targeted Therapies. CTIS. 2025. [Zugriffsdatum: 27.04.2026]. Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-518998-33-00	A1 andere Population
83.	2024-519291-11-00	A Phase 2 Multicenter, Randomized, Platform Study of Targeted Therapies for the Treatment of Adult Subjects with Active Psoriatic Arthritis. CTIS. 2025. [Zugriffsdatum: 27.04.2026]. Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-519291-11-00	A1 andere Population
84.	2025-521420-30-00	Dual wavelength fluorescence imaging using fluorescently labelled adalimumab and risankizumab for visualizing drug targeting in Inflammatory Bowel Diseases (VOYAGER). CTIS. 2026. [Zugriffsdatum: 27.04.2026]. Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2025-521420-30-00	A1 andere Population
85.	2025-521424-30-00	A Phase 4 Mechanistic Longitudinal Study to Evaluate the Impact of EARLY Risankizumab Treatment on TRM Cell Levels in Moderate-to-Severe Psoriasis. CTIS. 2025. [Zugriffsdatum: 27.04.2026]. Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2025-521424-30-00	A1 andere Population
EU-Clinical Trials Register (EU-CTR)			
86.	2015-003622-13	BI 655066 versus Ustekinumab and placebo comparators in a randomized double blind trIal for Maintenance use in Moderate to severe plaque type psoriasis-2 (UltIMMa-2). EU-CTR. 2016. [Zugriffsdatum: 27.04.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2015-003622-13	A1 andere Population
87.	2014-005117-23	BI 655066/ABBV-066 (risankizumab) versus Ustekinumab and placebo comparators in a randomized double blind trIal for Maintenance use in Moderate to severe plaque type psoriasis (UltIMMa-1). EU-CTR. 2015. [Zugriffsdatum: 27.04.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2014-005117-23	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
88.	2015-003623-65	BI 655066/ABBV-066 (risankizumab) versus adalimumab in a randomized, double blind, parallel group trial in moderate to severe plaque psoriasis to assess safety and efficacy after 16 weeks of treatment and after inadequate adalimumab treatment response (IMMvent). EU-CTR. 2016. [Zugriffsdatum: 27.04.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2015-003623-65	A1 andere Population
89.	2015-003625-34	A randomised, double-blind, placebo-controlled, proof-of-concept, dose-ranging study of BI 655066 / ABBV-066 / risankiumab in patients with active psoriatic arthritis. EU-CTR. 2016. [Zugriffsdatum: 27.04.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2015-003625-34	A1 andere Population
90.	2016-003113-94	Phase 2 Single-Arm Open-Label Extension Study to Investigate Safety with Risankizumab in Psoriatic Arthritis Subjects Who Have Completed Week 24 Visit of Study 1311.5. EU-CTR. 2016. [Zugriffsdatum: 27.04.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2016-003113-94	A1 andere Population
91.	2016-003046-87	A multicenter, open Label study to assess the safety and efficacy of rIsankizuMab for MaInTenance in moderate to severe pLaquE type pSoriaSis (LIMMITLESS). EU-CTR. 2016. [Zugriffsdatum: 27.04.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2016-003046-87	A1 andere Population
92.	2016-003718-28	A Randomized, Controlled, Multicenter, Open Label Study with Blinded Assessment of the Efficacy of the Humanized Anti-IL-23p19 Risankizumab Compared to FUMADERM® in Subjects with Moderate to Severe Plaque Psoriasis Who are Naïve to and Candidates for Systemic Therapy. EU-CTR. 2017. [Zugriffsdatum: 27.04.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2016-003718-28	A1 andere Population
93.	2017-004932-12	A Multicenter, Randomized, Open Label, Efficacy Assessor-Blinded Study of Risankizumab Compared to Secukinumab for the Treatment of Adult Subjects with Moderate to Severe Plaque Psoriasis who are Candidates for Systemic Therapy. EU-CTR. 2018. [Zugriffsdatum: 27.04.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2017-004932-12	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
94.	2017-002465-22	A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Study Comparing Risankizumab to Placebo in Subjects with Active Psoriatic Arthritis (PsA) Who Have a History of Inadequate Response to or intolerance to at Least One Disease Modifying Anti-Rheumatic Drug (DMARD) Therapy (KEEPsAKE 1). EU-CTR. 2018. [Zugriffsdatum: 27.04.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2017-002465-22	A1 andere Population
95.	2019-000904-14	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 risankizumab.. EU-CTR. 2019. [Zugriffsdatum: 27.04.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2019-000904-14	A1 andere Population
96.	2019-004230-42	Dose reduction of the new generation biologics (IL17 and IL23 inhibitors) in psoriasis: A pragmatic, multicentre, randomized, controlled, non-inferiority study - BeNeBio study. EU-CTR. 2020. [Zugriffsdatum: 27.04.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2019-004230-42	A3 andere Vergleichs-therapie
97.	2019-004141-32	A Randomized, Active-Controlled, Efficacy Assessor-Blinded Study to Evaluate Pharmacokinetics, Safety and Efficacy of Risankizumab in Patients from 6 to Less than 18 Years of Age with Moderate to Severe Plaque Psoriasis. EU-CTR. 2020. [Zugriffsdatum: 27.04.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2019-004141-32	A5 anderer Studientyp
98.	2020-005512-21	A Phase 3b Multicenter, Randomized, Open Label, Efficacy Assessor-Blinded Study of Risankizumab Compared to Apremilast for the Treatment of Adult Subjects with Moderate Plaque Psoriasis who are Candidates for Systemic Therapy.. EU-CTR. 2021. [Zugriffsdatum: 27.04.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-005512-21	A1 andere Population
99.	2014-001687-36	An open label extension trial assessing the safety and and efficay of BI 655066 administered subcutaneously in patients with moderate to severe chronic plaque psoriasis.. EU-CTR. 2014. [Zugriffsdatum: 27.04.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2014-001687-36	A2 andere Intervention

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
100.	2014-005102-38	BI 655066 / ABBV-066 (risankizumab) versus placebo In a Multicenter randomized double-blind study in patients with Moderate to severe chronic plaque psoriasis evaluating the efficacy and safety with randomized withdrawal and re-treatment (IMMhance). EU-CTR. 2015. [Zugriffsdatum: 27.04.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2014-005102-38	A1 andere Population
101.	2017-002464-40	A Phase 3, Randomized, Double-Blind Study Comparing Risankizumab to Placebo in Subjects with Active Psoriatic Arthritis Including Those Who Have a History of Inadequate Response or intolerance to Biologic Therapy(ies) (KEEPsAKE 2). EU-CTR. 2018. [Zugriffsdatum: 27.04.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2017-002464-40	A1 andere Population
102.	2019-004250-28	EXPLORING THE EFFECTS OF IL-23 INHIBITION BY RISANKIZUMAB ON PSORIASIS AUTOIMMUNITY.. EU-CTR. 2020. [Zugriffsdatum: 27.04.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2019-004250-28	A1 andere Population
103.	2020-001899-14	A prospective, randomized, controlled, open label, assessor-blinded, parallel-group Phase III clinical trial to evaluate the impact of tapering systemic immunosuppressive therapy in a treat-to-target approach on maintaining minimal disease activity in adult subjects with psoriatic arthritis. EU-CTR. 2020. [Zugriffsdatum: 27.04.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-001899-14	A1 andere Population

Suche nach RCT für Evidenztransfer (Erwachsene)

Register	Trefferzahl	Ausgeschlossene Registereinträge	Eingeschlossene Registereinträge
CT.gov	60	58 (Nr. 1 – 58)	2
CTIS	25	25 (Nr. 59 – 83)	0
EU-CTR	18	16 (Nr. 84 – 99)	2
Summe	103	99	4

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
ClinicalTrials.gov (CT.gov)			
1.	NCT01577550	Safety, Tolerability, Efficacy, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of Single Rising i.v. (Stage 1) and s.c. (Stage 2) Doses of BI 655066 in Male and Female Patients With Moderate to Severe Psoriasis (Randomised, Double-blind, Placebo-controlled Within Dose Groups). ClinicalTrials.gov. 2012. [Zugriffsdatum: 27.04.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT01577550	A2 andere Intervention
2.	NCT01848028	Long-Term Benefits and Safety of Systemic Psoriasis Therapy: German Registry on the Treatment of Psoriasis With Biologics and Systemic Therapeutics. ClinicalTrials.gov. 2008. [Zugriffsdatum: 27.04.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT01848028	A5 anderer Studientyp
3.	NCT02054481	A 48 Weeks Study of Three Different Dose Regimens of BI 655066 Administered Subcutaneously in Patients With Moderate to Severe Chronic Plaque Psoriasis (Randomised, Dose-ranging, Active-comparator-controlled (Ustekinumab), Double-blind Within Dose Groups of BI 655066). ClinicalTrials.gov. 2014. [Zugriffsdatum: 27.04.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02054481	A2 andere Intervention
4.	NCT02203851	An Open Label Extension Trial Assessing the Safety and Efficacy of BI 655066/ ABBV-066/Risankizumab Administered Subcutaneously in Patients With Moderate to Severe Chronic Plaque Psoriasis. ClinicalTrials.gov. 2014. [Zugriffsdatum: 27.04.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02203851	A2 andere Intervention
5.	NCT02672852	BI 655066 / ABBV-066 (Risankizumab) Versus Placebo In a Multicenter Randomized Double-blind Study in Patients With Moderate to Severe Chronic Plaque Psoriasis Evaluating the Efficacy and Safety With Randomized Withdrawal and Re-treatment (IMMhance). ClinicalTrials.gov. 2016. [Zugriffsdatum: 27.04.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02672852	A3 andere Vergleichs-therapie
6.	NCT02694523	BI 655066/ABBV-066 (Risankizumab) Versus Adalimumab in a Randomized, Double Blind, Parallel Group Trial in Moderate to Severe Plaque Psoriasis to Assess Safety and Efficacy After 16 Weeks of Treatment and After Inadequate Adalimumab Treatment Response (IMMvent). ClinicalTrials.gov. 2016. [Zugriffsdatum: 27.04.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02694523	A3 andere Vergleichs-therapie

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
7.	NCT02719171	A Randomised, Double-blind, Placebo-controlled, Proof-of-concept, Dose-ranging Study of BI 655066/ABBV-066/Risankizumab in Patients With Active Psoriatic Arthritis. ClinicalTrials.gov. 2016. [Zugriffsdatum: 27.04.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02719171	A1 andere Population
8.	NCT02772601	The Effect of Multiple Subcutaneous Doses of Risankizumab on the Single Dose Pharmacokinetics of Cytochrome P450 Substrates (Caffeine, Warfarin, Omeprazole, Metoprolol and Midazolam) Administered Orally in an Open-label, One-sequence Trial in Patients With Plaque Psoriasis With or Without Concomitant Psoriatic Arthritis. ClinicalTrials.gov. 2016. [Zugriffsdatum: 27.04.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02772601	A5 anderer Studientyp
9.	NCT02986373	A Phase 2 Single-Arm Open-Label Extension Study to Investigate Safety With Risankizumab in Psoriatic Arthritis Subjects Who Have Completed Week 24 Visit of Study M16-002 (1311.5). ClinicalTrials.gov. 2016. [Zugriffsdatum: 27.04.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02986373	A1 andere Population
10.	NCT03000075	A Phase II/III, Randomized, Double-blind Study to Evaluate Efficacy and Safety of Two Different Dose Regimens of BI 655066 (Risankizumab) and Placebo and Maintenance of Response of BI 655066 (Risankizumab) Administered Subcutaneously in Japanese Patients With Moderate to Severe Chronic Plaque Type Psoriasis.. ClinicalTrials.gov. 2016. [Zugriffsdatum: 27.04.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03000075	A3 andere Vergleichs-therapie
11.	NCT03022045	A Phase 3, Randomized, Open-Label Study to Assess Efficacy and Safety of Two Different Dose Regimens of Risankizumab Administered Subcutaneously in Japanese Subjects With Generalized Pustular Psoriasis or Erythrodermic Psoriasis. ClinicalTrials.gov. 2017. [Zugriffsdatum: 27.04.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03022045	A1 andere Population
12.	NCT03047395	A Multicenter, Open Label Study to Assess the Safety and Efficacy of Risankizumab for Maintenance in Moderate to Severe Plaque Type Psoriasis (LIMMITLESS). ClinicalTrials.gov. 2017. [Zugriffsdatum: 27.04.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03047395	A5 anderer Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
13.	NCT03219437	A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Double-Dummy, Active Controlled Study Comparing the Safety and Efficacy of Risankizumab to Methotrexate in Subjects With Moderate to Severe Plaque Psoriasis. ClinicalTrials.gov. 2018. [Zugriffsdatum: 27.04.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03219437	A3 andere Vergleichs-therapie
14.	NCT03255382	A Randomized, Controlled, Multicenter, Open Label Study With Blinded Assessment of the Efficacy of the Humanized Anti-IL-23p19 Risankizumab Compared to FUMADERM® in Subjects With Moderate to Severe Plaque Psoriasis Who Are Naïve to and Candidates for Systemic Therapy. ClinicalTrials.gov. 2017. [Zugriffsdatum: 27.04.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03255382	A3 andere Vergleichs-therapie
15.	NCT03478787	A Multicenter, Randomized, Open Label, Efficacy Assessor-Blinded Study of Risankizumab Compared to Secukinumab for the Treatment of Adult Subjects With Moderate to Severe Plaque Psoriasis Who Are Candidates for Systemic Therapy. ClinicalTrials.gov. 2018. [Zugriffsdatum: 27.04.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03478787	A3 andere Vergleichs-therapie
16.	NCT03518047	Risankizumab Versus Placebo in a Randomized, Double Blind, Parallel Group Trial in Moderate to Severe Plaque Psoriasis to Assess Safety and Efficacy After 16 Weeks of Treatment in the Russian Federation (IMMpress). ClinicalTrials.gov. 2018. [Zugriffsdatum: 27.04.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03518047	A3 andere Vergleichs-therapie
17.	NCT03671148	A Phase 3, Randomized, Double-Blind Study Comparing Risankizumab to Placebo in Subjects With Active Psoriatic Arthritis Including Those Who Have a History of Inadequate Response or Intolerance to Biologic Therapy(Ies) (KEEPsAKE 2). ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 27.04.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03671148	A1 andere Population
18.	NCT03675308	A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Study Comparing Risankizumab to Placebo in Subjects With Active Psoriatic Arthritis (PsA) Who Have a History of Inadequate Response to or Intolerance to at Least One Disease Modifying Anti-Rheumatic Drug (DMARD) Therapy (KEEPsAKE 1). ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 27.04.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03675308	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
19.	NCT03875482	A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Assess the Safety and Efficacy of Risankizumab Using a New Formulation for the Treatment of Adult Subjects With Moderate to Severe Plaque Psoriasis. ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 27.04.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03875482	A3 andere Vergleichs-therapie
20.	NCT03875508	Plaque Psoriasis: Usability of the Risankizumab Autoinjector Combination Product in Adults With Moderate to Severe Psoriasis. ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 27.04.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03875508	A5 anderer Studientyp
21.	NCT03982394	Multi-Country Prospective ObserVAtionaL, Cohort Study of Patients With Moderate to Severe Chronic PlaqUE Psoriasis (VALUE). ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 27.04.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03982394	A5 anderer Studientyp
22.	NCT04102007	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 Risankizumab. ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 27.04.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04102007	A5 anderer Studientyp
23.	NCT04340076	Dose Reduction of the New Generation Biologicals (IL17 and IL23 Inhibitors) in Psoriasis: A Pragmatic, Multicentre, Randomized, Controlled, Non-inferiority Study - BeNeBio Study. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 27.04.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04340076	A3 andere Vergleichs-therapie
24.	NCT04433442	Post-Marketing Surveillance to Evaluate the Safety and Effectiveness of Risankizumab (Skyrizi) in Adult Moderate to Severe Plaque Psoriasis and Psoriatic Arthritis Patients. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 27.04.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04433442	A5 anderer Studientyp
25.	NCT04435600	A Randomized, Active-Controlled, Efficacy Assessor-Blinded Study to Evaluate Pharmacokinetics, Safety and Efficacy of Risankizumab in Patients From 6 to Less Than 18 Years of Age With Moderate to Severe Plaque Psoriasis. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 27.04.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04435600	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
26.	NCT04451720	A Phase 3, Multicenter, Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind Study to Evaluate Risankizumab in Adult Japanese Subjects With Moderate to Severe Palmoplantar Pustulosis. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 27.04.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04451720	A1 andere Population
27.	NCT04630652	Immune Modification of Psoriasis by Selective IL-23 Blockade Using Risankizumab. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 27.04.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04630652	A5 anderer Studientyp
28.	NCT04713592	IMMprint: A Phase 3b Multicenter, Randomized, Double-Blind, Parallel-Group, Placebo-Controlled Study Evaluating Safety and Efficacy of Risankizumab Compared to Placebo in Adult Subjects With Moderate to Severe Plaque Psoriasis With Palmoplantar (Non-Pustular) Involvement (PPPsO). ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 27.04.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04713592	A3 andere Vergleichs-therapie
29.	NCT04722640	Exploring the Effects of IL-23 Inhibition by Risankizumab on Psoriasis Autoimmunity. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 27.04.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04722640	A5 anderer Studientyp
30.	NCT04780516	Prospective Non-Interventional Study to Investigate the Durable Effectiveness of Risankizumab Using Digital and Remote Evaluation Tools in Moderate to Severe Psoriasis Patients - prIMMa Study. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 27.04.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04780516	A5 anderer Studientyp
31.	NCT04799990	Post-Marketing Real World Safety Study of Risankizumab in the United States. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 27.04.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04799990	A5 anderer Studientyp
32.	NCT04818385	Prospective Observational Cohort Study of Patients With Moderate to Severe Chronic Plaque Psoriasis in Taiwan. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 27.04.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04818385	A5 anderer Studientyp
33.	NCT04846959	Risankizumab Pregnancy Exposure Registry: a Prospective Observational Study on the Safety of Risankizumab Exposure in Pregnant Women and Their Offspring. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 27.04.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04846959	A5 anderer Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
34.	NCT04862286	OptIMMize-2: A Phase 3 Multicenter, Single-arm, Open-label Extension Study to Assess the Safety, Tolerability, and Efficacy of Risankizumab in Subjects With Moderate to Severe Plaque Psoriasis Who Have Completed Participation in Study M19-977 (OptIMMize-1). ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 27.04.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04862286	A5 anderer Studientyp
35.	NCT04908475	A Phase 4 Multicenter, Randomized, Open-label, Efficacy Assessor-blinded Study of Risankizumab Compared to Apremilast for the Treatment of Adult Subjects With Moderate Plaque Psoriasis Who Are Candidates for Systemic Therapy. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 27.04.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04908475	A3 andere Vergleichs-therapie
36.	NCT05083078	A Phase 1 Study to Assess the Relative PK and Tissue Distribution of Guselkumab and Risankizumab in Healthy Participants and Patients With Psoriatic Arthritis. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 27.04.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05083078	A1 andere Population
37.	NCT05270733	Development of Predictive Psoriasis Response Endotypes Using Single Cell Transcriptomics in Ustekinumab Responders Versus Non-responders. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 27.04.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05270733	A5 anderer Studientyp
38.	NCT05283135	Decreasing Resident Memory T Cells While Increasing Clinical Durability: Higher Induction Doses of Risankizumab for Moderate-to-severe Plaque Psoriasis. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 27.04.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05283135	A2 andere Intervention
39.	NCT05320159	Characteristics, Treatment Patterns, and Treatment Satisfaction Among Psoriasis Patients Treated With Cosentyx (Secukinumab). ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 27.04.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05320159	A5 anderer Studientyp
40.	NCT05685940	Evaluation of the Predictive Value of Early Serum Trough Concentrations and Anti-drug Antibodies of Risankizumab and the Development of a Response-concentration Curve for Risankizumab in Patients With Psoriasis. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 27.04.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05685940	A5 anderer Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
41.	NCT05959070	Multi-Country Prospective Real-World Study to Validate the CLCI Instrument (DermCLCI-p) in Patients With Moderate-to-Severe Chronic Plaque Psoriasis (IMMagine). ClinicalTrials.gov. 2023. [Zugriffsdatum: 27.04.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05959070	A5 anderer Studientyp
42.	NCT05969223	A Phase 4 Multicenter, Randomized, Double-Blind Study of Risankizumab for the Treatment of Adult Subjects With Moderate to Severe Genital Psoriasis or Moderate to Severe Scalp Psoriasis. ClinicalTrials.gov. 2023. [Zugriffsdatum: 27.04.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05969223	A3 andere Vergleichs-therapie
43.	NCT06100744	Open-label, Randomized, Assessor-blinded, Efficacy, Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics Study of Subcutaneous Risankizumab With an Adalimumab Reference Arm in Children With Active Juvenile Psoriatic Arthritis. ClinicalTrials.gov. 2024. [Zugriffsdatum: 27.04.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06100744	A1 andere Population
44.	NCT06247319	A Non-interventional, Prospective Study to Evaluate the Effectiveness of Risankizumab in Patients With Recent Diagnosis of Moderate Plaque Psoriasis in a Real Life Setting in Greece- the REDEFINE Study. ClinicalTrials.gov. 2024. [Zugriffsdatum: 27.04.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06247319	A5 anderer Studientyp
45.	NCT06333860	A Phase 4 Multicenter, Randomized, Open-label, Efficacy Assessor Blinded Study of Risankizumab Compared to Deucravacitinib for the Treatment of Adult Subjects With Moderate Plaque Psoriasis Who Are Candidates for Systemic Therapy. ClinicalTrials.gov. 2024. [Zugriffsdatum: 27.04.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06333860	A3 andere Vergleichs-therapie
46.	NCT06399432	Mediterranean Diet vs no Dietary Intervention for Improving Signs and Symptoms of Psoriasis in Patients Treated With Anti-IL-17 or Anti-IL-23 Inhibitors. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 27.04.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06399432	A2 andere Intervention
47.	NCT06624228	A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Risankizumab-Controlled, Parallel-Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Bimekizumab in Adult Study Participants With Active Psoriatic Arthritis. ClinicalTrials.gov. 2024. [Zugriffsdatum: 27.04.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06624228	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
48.	NCT06641089	A Phase 3, Parallel-group, Randomized, Double-blind, 4-arm, Placebo-controlled, Multicenter Study With Risankizumab as Active Reference Arm, to Investigate the Efficacy and Safety of Subcutaneous Sonelokimab in Male and Female Participants Aged 18 Years and Over With Active Psoriatic Arthritis and Previous Inadequate Response or Intolerance to Tumor Necrosis Factor-α Inhibitors. ClinicalTrials.gov. 2024. [Zugriffsdatum: 27.04.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06641089	A1 andere Population
49.	NCT06764693	Prospective Multi-country, Real-world, Multi-arm Study of Treatment PErsistence With RISankizumab in Psoriatic Arthritis (PERIS). ClinicalTrials.gov. 2025. [Zugriffsdatum: 27.04.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06764693	A5 anderer Studientyp
50.	NCT06865105	A Phase 2 Multicenter, Randomized, Platform Study of Targeted Therapies for the Treatment of Adult Subjects With Active Psoriatic Arthritis. ClinicalTrials.gov. 2025. [Zugriffsdatum: 27.04.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06865105	A1 andere Population
51.	NCT07021495	A Prospective, Multi-Center, Observational Biomarker Real-World Evidence Study for In-Depth Profiling of Patients With Chronic Immune-Mediated Inflammatory Skin Diseases in Daily Practice. ClinicalTrials.gov. 2025. [Zugriffsdatum: 27.04.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT07021495	A5 anderer Studientyp
52.	NCT07039110	The Real-World Impact of Risankizumab on the Quality of Life and Cumulative Life Course Impairment (CLCI) in Patients With Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis (DREAM). ClinicalTrials.gov. 2025. [Zugriffsdatum: 27.04.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT07039110	A5 anderer Studientyp
53.	NCT07041112	Pharmacogenetic Observational Study Evaluating the Influence of Genetic Variants and Cardiometabolic Risk Factors on 10-Year Survival of Biologic Therapies in Patients With Cutaneous Psoriasis With or Without Psoriatic Arthritis. ClinicalTrials.gov. 2012. [Zugriffsdatum: 27.04.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT07041112	A5 anderer Studientyp
54.	NCT07138898	Immunosuppressant Management in Rheumatology Patients Undergoing Elective Total Shoulder Arthroplasty. ClinicalTrials.gov. 2025. [Zugriffsdatum: 27.04.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT07138898	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
55.	NCT07166315	Clinical Characteristics, Treatment Patterns and Outcomes in Patients With axSpA and PsA Following Initiation of Bimekizumab, Risankizumab, Guselkumab, Upadacitinib or a TNF Inhibitor. ClinicalTrials.gov. 2025. [Zugriffsdatum: 27.04.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT07166315	A5 anderer Studientyp
56.	NCT07258745	A Randomized, Double-Blind, Single-Dose, Parallel-Group, Three-Arm Trial to Compare the Pharmacokinetics, Safety, Tolerability, and Immunogenicity Profiles of CKD-704 (Risankizumab Biosimilar), EU-approved Skyrizi®, and US-licensed Skyrizi® in Healthy Adult Participants. ClinicalTrials.gov. 2025. [Zugriffsdatum: 27.04.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT07258745	A1 andere Population
57.	NCT07352566	Utilization of a Cutaneous Therapy In Situ Microdevice. ClinicalTrials.gov. 2026. [Zugriffsdatum: 27.04.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT07352566	A2 andere Intervention
58.	NCT07448402	National Registry of Patients With Psoriatic Disease Receiving Interleukin-23 Inhibitor Therapy Within the Costa Rican Social Security System. ClinicalTrials.gov. 2026. [Zugriffsdatum: 27.04.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT07448402	A5 anderer Studientyp
Clinical Trials Information System (CTIS)			
59.	2023-505477-33-00	A Phase 3, Randomized, Double-Blind Study Comparing Risankizumab to Placebo in Subjects with Active Psoriatic Arthritis Including Those Who Have a History of Inadequate Response or Intolerance to Biologic Therapy(ies) (KEEPsAKE 2). CTIS. 2019. [Zugriffsdatum: 27.04.2026]. Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-505477-33-00	A1 andere Population
60.	2023-505478-14-00	A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Study Comparing Risankizumab to Placebo in Subjects with Active Psoriatic Arthritis (PsA) Who Have a History of Inadequate Response to or intolerance to at Least One Disease Modifying Anti-Rheumatic Drug (DMARD) Therapy (KEEPsAKE 1). CTIS. 2019. [Zugriffsdatum: 27.04.2026]. Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-505478-14-00	A1 andere Population
61.	2023-504156-10-00	OptIMMize-1: A Randomized, Active-controlled, Efficacy Assessor-blinded Study to Evaluate Pharmacokinetics, Safety, and Efficacy of Risankizumab in Patients From 6 to Less Than 18 Years of Age With Moderate to Severe Plaque Psoriasis. CTIS. 2021. [Zugriffsdatum: 27.04.2026]. Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-504156-10-00	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
62.	2022-500408-22-00	OptIMMize-2: A Phase 3 Multicenter, Single-arm, Open-label Extension Study to Assess the Safety, Tolerability, and Efficacy of Risankizumab in Subjects With Moderate to Severe Plaque Psoriasis Who Have Completed Participation in Study M19-977 (OptIMMize-1).. CTIS. 2022. [Zugriffsdatum: 27.04.2026]. Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2022-500408-22-00	A5 anderer Studientyp
63.	2023-506026-36-00	Open-label, randomized, assessor-blinded, efficacy, safety, tolerability, and pharmacokinetics study of subcutaneous risankizumab with an adalimumab reference arm in children with active juvenile psoriatic arthritis. CTIS. 2024. [Zugriffsdatum: 27.04.2026]. Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-506026-36-00	A1 andere Population
64.	2023-509738-20-00	A Phase 4 Multicenter, Randomized, Open-label, Efficacy Assessor-blinded-Study of Risankizumab Compared to Deucravacitinib for the Treatment of Adult Subjects with Moderate Plaque Psoriasis who are Candidates for Systemic Therapy. CTIS. 2024. [Zugriffsdatum: 27.04.2026]. Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-509738-20-00	A3 andere Vergleichs-therapie
65.	2024-511738-11-00	A MULTICENTER, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, RISANKIZUMABCONTROLLED, PARALLEL-GROUP STUDY TO EVALUATE THE EFFICACY AND SAFETY OF BIMEKIZUMAB IN ADULT STUDY PARTICIPANTS WITH ACTIVE PSORIATIC ARTHRITIS. CTIS. 2025. [Zugriffsdatum: 27.04.2026]. Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-511738-11-00	A1 andere Population
66.	2025-522345-21-00	Pharmacokinetic, Safety, Tolerability, and Immunogenicity Comparison of CKD-704 (risankizumab biosimilar), with EU-approved Skyrizi®, and US licensed Skyrizi® in Healthy Adult Participants. CTIS. 2025. [Zugriffsdatum: 27.04.2026]. Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2025-522345-21-00	A1 andere Population
67.	2022-500311-39-00	Prevention of postoperative endoscopic recurrence with endoscopy-driven versus systematic biological therapy: a randomized, multicentre, parallel group pragmatic non-inferiority trial in adult patients with Crohn's disease undergoing an ileocolonic resection with ileocolonic anastomosis. CTIS. 2022. [Zugriffsdatum: 27.04.2026]. Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2022-500311-39-00	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
68.	2022-501645-70-00	A Phase 3, Multicenter, Randomized, Efficacy Assessor-Blinded Study of Risankizumab Compared to Ustekinumab for the Treatment of Adult Subjects With Moderate to Severe Crohn's Disease Who Have Failed Anti-TNF therapy. CTIS. 2020. [Zugriffsdatum: 27.04.2026]. Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2022-501645-70-00	A1 andere Population
69.	2022-502050-14-00	A Phase 3, Multi-Center Study to Evaluate the Pharmacokinetics, Efficacy, and Safety of Risankizumab with Open-Label Induction, Randomized Double-Blind Maintenance, and Long-Term Extension Periods in Pediatric Subjects (2 to < 18 Years of Age) with Moderately to Severely Active Crohn's Disease. CTIS. 2024. [Zugriffsdatum: 27.04.2026]. Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2022-502050-14-00	A1 andere Population
70.	2023-506399-28-00	A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled 52-Week Maintenance and an Open-Label Extension Study of the Efficacy and Safety of Risankizumab in Subjects with Crohn's Disease. CTIS. 2018. [Zugriffsdatum: 27.04.2026]. Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-506399-28-00	A1 andere Population
71.	2023-506994-36-00	A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo Controlled 52-Week Maintenance and an Open-Label Extension Study of the Efficacy and Safety of Risankizumab in Subjects with Ulcerative Colitis. CTIS. 2018. [Zugriffsdatum: 27.04.2026]. Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-506994-36-00	A1 andere Population
72.	2023-507718-28-00	Effects of IL-23 inhibition in patients with very early axial spondyloarthritis – evidence for a true disease modification?. CTIS. 2024. [Zugriffsdatum: 27.04.2026]. Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-507718-28-00	A1 andere Population
73.	2023-508251-39-00	A prospective, randomized, controlled, open label, assessor-blinded, parallel-group Phase III clinical trial to evaluate the impact of tapering systemic immunosuppressive therapy in a treat-to-target approach on maintaining minimal disease activity in adult subjects with psoriatic arthritis. CTIS. 2020. [Zugriffsdatum: 27.04.2026]. Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-508251-39-00	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
74.	2023-509096-16-00	An Interventional Study to Evaluate Treating to a Target of Transmural Healing in Patients with Moderately to Severely Active Crohn's Disease (VECTORS). CTIS. 2024. [Zugriffsdatum: 27.04.2026]. Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-509096-16-00	A1 andere Population
75.	2024-513009-30-00	A Phase 2a Multicenter, Randomized, Platform Study of Targeted Therapies for the Treatment of Adult Subjects with Moderate to Severe Crohn's Disease. CTIS. 2024. [Zugriffsdatum: 27.04.2026]. Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-513009-30-00	A1 andere Population
76.	2024-514695-41-00	A Phase 3, Multi-Center Study to Evaluate the Pharmacokinetics, Efficacy, and Safety of Risankizumab with Open-Label Induction, Randomized Double-Blind Maintenance, and Open-Label Long-Term Extension Periods in Pediatric Subjects (2 to < 18 Years of Age) with Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis. CTIS. 2025. [Zugriffsdatum: 27.04.2026]. Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-514695-41-00	A1 andere Population
77.	2024-515358-25-00	Investigating the safety, feasibility, and optimal dose of risankizumab-800CW for visualizing drug targeting in Inflammatory Bowel Disease. CTIS. 2024. [Zugriffsdatum: 27.04.2026]. Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-515358-25-00	A1 andere Population
78.	2024-516023-13-00	A Phase 3, Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Risankizumab Subcutaneous Induction Treatment in Subjects with Moderately to Severely Active Crohn's Disease. CTIS. 2024. [Zugriffsdatum: 27.04.2026]. Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-516023-13-00	A1 andere Population
79.	2024-516219-25-00	A Phase 3, parallel-group, randomized, double-blind, 4-arm, placebo-controlled, multicenter study with risankizumab as active reference arm, to investigate the efficacy and safety of subcutaneous sonelokimab in male and female participants aged 18 years and over with active psoriatic arthritis and previous inadequate response or intolerance to tumor necrosis factor-α inhibitors. CTIS. 2025. [Zugriffsdatum: 27.04.2026]. Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-516219-25-00	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
80.	2024-518998-33-00	A Phase 3b, Multicenter, Randomized, Open-Label Study of Risankizumab Compared to Vedolizumab for the Treatment of Adult Subjects With Moderate to Severe Ulcerative Colitis Who are Naïve to Targeted Therapies. CTIS. 2025. [Zugriffsdatum: 27.04.2026]. Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-518998-33-00	A1 andere Population
81.	2024-519291-11-00	A Phase 2 Multicenter, Randomized, Platform Study of Targeted Therapies for the Treatment of Adult Subjects with Active Psoriatic Arthritis. CTIS. 2025. [Zugriffsdatum: 27.04.2026]. Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-519291-11-00	A1 andere Population
82.	2025-521420-30-00	Dual wavelength fluorescence imaging using fluorescently labelled adalimumab and risankizumab for visualizing drug targeting in Inflammatory Bowel Diseases (VOYAGER). CTIS. 2026. [Zugriffsdatum: 27.04.2026]. Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2025-521420-30-00	A1 andere Population
83.	2025-521424-30-00	A Phase 4 Mechanistic Longitudinal Study to Evaluate the Impact of EARLY Risankizumab Treatment on TRM Cell Levels in Moderate-to-Severe Psoriasis. CTIS. 2025. [Zugriffsdatum: 27.04.2026]. Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2025-521424-30-00	A5 anderer Studientyp
EU-Clinical Trials Register (EU-CTR)			
84.	2014-001687-36	An open label extension trial assessing the safety and and efficay of BI 655066 administered subcutaneously in patients with moderate to severe chronic plaque psoriasis.. EU-CTR. 2014. [Zugriffsdatum: 27.04.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2014-001687-36	A2 andere Intervention
85.	2014-005102-38	BI 655066 / ABBV-066 (risankizumab) versus placebo In a Multicenter randomized double-blind study in patients with Moderate to severe chronic plaque psoriasis evaluating the efficacy and safety with randomized withdrawal and re-treatment (IMMhance). EU-CTR. 2015. [Zugriffsdatum: 27.04.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2014-005102-38	A3 andere Vergleichs-therapie

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
86.	2015-003623-65	BI 655066/ABBV-066 (risankizumab) versus adalimumab in a randomized, double blind, parallel group trial in moderate to severe plaque psoriasis to assess safety and efficacy after 16 weeks of treatment and after inadequate adalimumab treatment response (IMMvent). EU-CTR. 2016. [Zugriffsdatum: 27.04.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2015-003623-65	A3 andere Vergleichs-therapie
87.	2015-003625-34	A randomised, double-blind, placebo-controlled, proof-of-concept, dose-ranging study of BI 655066 / ABBV-066 / risankiumab in patients with active psoriatic arthritis. EU-CTR. 2016. [Zugriffsdatum: 27.04.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2015-003625-34	A1 andere Population
88.	2016-003113-94	Phase 2 Single-Arm Open-Label Extension Study to Investigate Safety with Risankizumab in Psoriatic Arthritis Subjects Who Have Completed Week 24 Visit of Study 1311.5. EU-CTR. 2016. [Zugriffsdatum: 27.04.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2016-003113-94	A1 andere Population
89.	2016-003046-87	A multicenter, open Label study to assess the safety and efficacy of rIsankizuMab for MaInTenance in moderate to severe pLaquE type pSoriaSis (LIMMITLESS). EU-CTR. 2016. [Zugriffsdatum: 27.04.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2016-003046-87	A5 anderer Studientyp
90.	2016-003718-28	A Randomized, Controlled, Multicenter, Open Label Study with Blinded Assessment of the Efficacy of the Humanized Anti-IL-23p19 Risankizumab Compared to FUMADERM® in Subjects with Moderate to Severe Plaque Psoriasis Who are Naïve to and Candidates for Systemic Therapy. EU-CTR. 2017. [Zugriffsdatum: 27.04.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2016-003718-28	A3 andere Vergleichs-therapie
91.	2017-004932-12	A Multicenter, Randomized, Open Label, Efficacy Assessor-Blinded Study of Risankizumab Compared to Secukinumab for the Treatment of Adult Subjects with Moderate to Severe Plaque Psoriasis who are Candidates for Systemic Therapy. EU-CTR. 2018. [Zugriffsdatum: 27.04.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2017-004932-12	A3 andere Vergleichs-therapie

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
92.	2017-002465-22	A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Study Comparing Risankizumab to Placebo in Subjects with Active Psoriatic Arthritis (PsA) Who Have a History of Inadequate Response to or intolerance to at Least One Disease Modifying Anti-Rheumatic Drug (DMARD) Therapy (KEEPsAKE 1). EU-CTR. 2018. [Zugriffsdatum: 27.04.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2017-002465-22	A1 andere Population
93.	2019-000904-14	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 risankizumab.. EU-CTR. 2019. [Zugriffsdatum: 27.04.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2019-000904-14	A5 anderer Studientyp
94.	2019-004230-42	Dose reduction of the new generation biologics (IL17 and IL23 inhibitors) in psoriasis: A pragmatic, multicentre, randomized, controlled, non-inferiority study - BeNeBio study. EU-CTR. 2020. [Zugriffsdatum: 27.04.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2019-004230-42	A3 andere Vergleichs-therapie
95.	2019-004141-32	A Randomized, Active-Controlled, Efficacy Assessor-Blinded Study to Evaluate Pharmacokinetics, Safety and Efficacy of Risankizumab in Patients from 6 to Less than 18 Years of Age with Moderate to Severe Plaque Psoriasis. EU-CTR. 2020. [Zugriffsdatum: 27.04.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2019-004141-32	A1 andere Population
96.	2020-005512-21	A Phase 3b Multicenter, Randomized, Open Label, Efficacy Assessor-Blinded Study of Risankizumab Compared to Apremilast for the Treatment of Adult Subjects with Moderate Plaque Psoriasis who are Candidates for Systemic Therapy.. EU-CTR. 2021. [Zugriffsdatum: 27.04.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-005512-21	A3 andere Vergleichs-therapie
97.	2017-002464-40	A Phase 3, Randomized, Double-Blind Study Comparing Risankizumab to Placebo in Subjects with Active Psoriatic Arthritis Including Those Who Have a History of Inadequate Response or intolerance to Biologic Therapy(ies) (KEEPsAKE 2). EU-CTR. 2018. [Zugriffsdatum: 27.04.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2017-002464-40	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
98.	2019-004250-28	EXPLORING THE EFFECTS OF IL-23 INHIBITION BY RISANKIZUMAB ON PSORIASIS AUTOIMMUNITY.. EU-CTR. 2020. [Zugriffsdatum: 27.04.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2019-004250-28	A5 anderer Studientyp
99.	2020-001899-14	A prospective, randomized, controlled, open label, assessor-blinded, parallel-group Phase III clinical trial to evaluate the impact of tapering systemic immunosuppressive therapy in a treat-to-target approach on maintaining minimal disease activity in adult subjects with psoriatic arthritis. EU-CTR. 2020. [Zugriffsdatum: 27.04.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-001899-14	A1 andere Population

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

Register	Trefferzahl	Ausgeschlossene Registereinträge	Eingeschlossene Registereinträge
CT.gov	60	58 (Nr. 1 – 58)	2
CTIS	25	23 (Nr. 59 – 81)	2
EU-CTR	18	17 (Nr. 82 – 98)	1
Summe	103	98	5

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
ClinicalTrials.gov (CT.gov)			
1.	NCT01577550	Safety, Tolerability, Efficacy, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of Single Rising i.v. (Stage 1) and s.c. (Stage 2) Doses of BI 655066 in Male and Female Patients With Moderate to Severe Psoriasis (Randomised, Double-blind, Placebo-controlled Within Dose Groups). ClinicalTrials.gov. 2012. [Zugriffsdatum: 27.04.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT01577550	A2 andere Intervention

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
2.	NCT03518047	Risankizumab Versus Placebo in a Randomized, Double Blind, Parallel Group Trial in Moderate to Severe Plaque Psoriasis to Assess Safety and Efficacy After 16 Weeks of Treatment in the Russian Federation (IMMpress). ClinicalTrials.gov. 2018. [Zugriffsdatum: 27.04.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03518047	A1 andere Population
3.	NCT01848028	Long-Term Benefits and Safety of Systemic Psoriasis Therapy: German Registry on the Treatment of Psoriasis With Biologics and Systemic Therapeutics. ClinicalTrials.gov. 2008. [Zugriffsdatum: 27.04.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT01848028	A5 anderer Studientyp
4.	NCT02054481	A 48 Weeks Study of Three Different Dose Regimens of BI 655066 Administered Subcutaneously in Patients With Moderate to Severe Chronic Plaque Psoriasis (Randomised, Dose-ranging, Active-comparator-controlled (Ustekinumab), Double-blind Within Dose Groups of BI 655066). ClinicalTrials.gov. 2014. [Zugriffsdatum: 27.04.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02054481	A2 andere Intervention
5.	NCT02203851	An Open Label Extension Trial Assessing the Safety and Efficacy of BI 655066/ ABBV-066/Risankizumab Administered Subcutaneously in Patients With Moderate to Severe Chronic Plaque Psoriasis. ClinicalTrials.gov. 2014. [Zugriffsdatum: 27.04.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02203851	A2 andere Intervention
6.	NCT02672852	BI 655066 / ABBV-066 (Risankizumab) Versus Placebo In a Multicenter Randomized Double-blind Study in Patients With Moderate to Severe Chronic Plaque Psoriasis Evaluating the Efficacy and Safety With Randomized Withdrawal and Re-treatment (IMMhance). ClinicalTrials.gov. 2016. [Zugriffsdatum: 27.04.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02672852	A1 andere Population
7.	NCT02684357	BI 655066 Versus Ustekinumab and Placebo Comparators in a Randomized Double Blind trIal for Maintenance Use in Moderate to Severe Plaque Type Psoriasis-2 (UltIMMa-2). ClinicalTrials.gov. 2016. [Zugriffsdatum: 27.04.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02684357	A1 andere Population
8.	NCT02684370	BI 655066/ABBV-066 (Risankizumab) Versus Ustekinumab and Placebo Comparators in a Randomized Double Blind trIal for Maintenance Use in Moderate to Severe Plaque Type Psoriasis (UltIMMa-1). ClinicalTrials.gov. 2016. [Zugriffsdatum: 27.04.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02684370	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
9.	NCT02694523	BI 655066/ABBV-066 (Risankizumab) Versus Adalimumab in a Randomized, Double Blind, Parallel Group Trial in Moderate to Severe Plaque Psoriasis to Assess Safety and Efficacy After 16 Weeks of Treatment and After Inadequate Adalimumab Treatment Response (IMMvent). ClinicalTrials.gov. 2016. [Zugriffsdatum: 27.04.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02694523	A1 andere Population
10.	NCT02719171	A Randomised, Double-blind, Placebo-controlled, Proof-of-concept, Dose-ranging Study of BI 655066/ABBV-066/Risankizumab in Patients With Active Psoriatic Arthritis. ClinicalTrials.gov. 2016. [Zugriffsdatum: 27.04.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02719171	A1 andere Population
11.	NCT02772601	The Effect of Multiple Subcutaneous Doses of Risankizumab on the Single Dose Pharmacokinetics of Cytochrome P450 Substrates (Caffeine, Warfarin, Omeprazole, Metoprolol and Midazolam) Administered Orally in an Open-label, One-sequence Trial in Patients With Plaque Psoriasis With or Without Concomitant Psoriatic Arthritis. ClinicalTrials.gov. 2016. [Zugriffsdatum: 27.04.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02772601	A5 anderer Studientyp
12.	NCT02986373	A Phase 2 Single-Arm Open-Label Extension Study to Investigate Safety With Risankizumab in Psoriatic Arthritis Subjects Who Have Completed Week 24 Visit of Study M16-002 (1311.5). ClinicalTrials.gov. 2016. [Zugriffsdatum: 27.04.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02986373	A1 andere Population
13.	NCT03000075	A Phase II/III, Randomized, Double-blind Study to Evaluate Efficacy and Safety of Two Different Dose Regimens of BI 655066 (Risankizumab) and Placebo and Maintenance of Response of BI 655066 (Risankizumab) Administered Subcutaneously in Japanese Patients With Moderate to Severe Chronic Plaque Type Psoriasis.. ClinicalTrials.gov. 2016. [Zugriffsdatum: 27.04.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03000075	A1 andere Population
14.	NCT03022045	A Phase 3, Randomized, Open-Label Study to Assess Efficacy and Safety of Two Different Dose Regimens of Risankizumab Administered Subcutaneously in Japanese Subjects With Generalized Pustular Psoriasis or Erythrodermic Psoriasis. ClinicalTrials.gov. 2017. [Zugriffsdatum: 27.04.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03022045	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
15.	NCT03047395	A Multicenter, Open Label Study to Assess the Safety and Efficacy of Risankizumab for Maintenance in Moderate to Severe Plaque Type Psoriasis (LIMMITLESS). ClinicalTrials.gov. 2017. [Zugriffsdatum: 27.04.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03047395	A1 andere Population
16.	NCT03219437	A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Double-Dummy, Active Controlled Study Comparing the Safety and Efficacy of Risankizumab to Methotrexate in Subjects With Moderate to Severe Plaque Psoriasis. ClinicalTrials.gov. 2018. [Zugriffsdatum: 27.04.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03219437	A1 andere Population
17.	NCT03255382	A Randomized, Controlled, Multicenter, Open Label Study With Blinded Assessment of the Efficacy of the Humanized Anti-IL-23p19 Risankizumab Compared to FUMADERM® in Subjects With Moderate to Severe Plaque Psoriasis Who Are Naïve to and Candidates for Systemic Therapy. ClinicalTrials.gov. 2017. [Zugriffsdatum: 27.04.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03255382	A1 andere Population
18.	NCT03478787	A Multicenter, Randomized, Open Label, Efficacy Assessor-Blinded Study of Risankizumab Compared to Secukinumab for the Treatment of Adult Subjects With Moderate to Severe Plaque Psoriasis Who Are Candidates for Systemic Therapy. ClinicalTrials.gov. 2018. [Zugriffsdatum: 27.04.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03478787	A1 andere Population
19.	NCT03671148	A Phase 3, Randomized, Double-Blind Study Comparing Risankizumab to Placebo in Subjects With Active Psoriatic Arthritis Including Those Who Have a History of Inadequate Response or Intolerance to Biologic Therapy(Ies) (KEEPsAKE 2). ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 27.04.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03671148	A1 andere Population
20.	NCT03675308	A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Study Comparing Risankizumab to Placebo in Subjects With Active Psoriatic Arthritis (PsA) Who Have a History of Inadequate Response to or Intolerance to at Least One Disease Modifying Anti-Rheumatic Drug (DMARD) Therapy (KEEPsAKE 1). ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 27.04.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03675308	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
21.	NCT03875482	A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Assess the Safety and Efficacy of Risankizumab Using a New Formulation for the Treatment of Adult Subjects With Moderate to Severe Plaque Psoriasis. ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 27.04.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03875482	A1 andere Population
22.	NCT03875508	Plaque Psoriasis: Usability of the Risankizumab Autoinjector Combination Product in Adults With Moderate to Severe Psoriasis. ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 27.04.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03875508	A1 andere Population
23.	NCT03982394	Multi-Country Prospective ObserVAtionaL, Cohort Study of Patients With Moderate to Severe Chronic PlaqUE Psoriasis (VALUE). ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 27.04.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03982394	A5 anderer Studientyp
24.	NCT04102007	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 Risankizumab. ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 27.04.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04102007	A1 andere Population
25.	NCT04340076	Dose Reduction of the New Generation Biologicals (IL17 and IL23 Inhibitors) in Psoriasis: A Pragmatic, Multicentre, Randomized, Controlled, Non-inferiority Study - BeNeBio Study. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 27.04.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04340076	A3 andere Vergleichs-therapie
26.	NCT04433442	Post-Marketing Surveillance to Evaluate the Safety and Effectiveness of Risankizumab (Skyrizi) in Adult Moderate to Severe Plaque Psoriasis and Psoriatic Arthritis Patients. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 27.04.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04433442	A5 anderer Studientyp
27.	NCT04451720	A Phase 3, Multicenter, Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind Study to Evaluate Risankizumab in Adult Japanese Subjects With Moderate to Severe Palmoplantar Pustulosis. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 27.04.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04451720	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
28.	NCT04630652	Immune Modification of Psoriasis by Selective IL-23 Blockade Using Risankizumab. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 27.04.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04630652	A5 anderer Studientyp
29.	NCT04713592	IMMprint: A Phase 3b Multicenter, Randomized, Double-Blind, Parallel-Group, Placebo-Controlled Study Evaluating Safety and Efficacy of Risankizumab Compared to Placebo in Adult Subjects With Moderate to Severe Plaque Psoriasis With Palmoplantar (Non-Pustular) Involvement (PPPsO). ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 27.04.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04713592	A1 andere Population
30.	NCT04722640	Exploring the Effects of IL-23 Inhibition by Risankizumab on Psoriasis Autoimmunity. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 27.04.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04722640	A1 andere Population
31.	NCT04780516	Prospective Non-Interventional Study to Investigate the Durable Effectiveness of Risankizumab Using Digital and Remote Evaluation Tools in Moderate to Severe Psoriasis Patients - prIMMa Study. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 27.04.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04780516	A5 anderer Studientyp
32.	NCT04799990	Post-Marketing Real World Safety Study of Risankizumab in the United States. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 27.04.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04799990	A5 anderer Studientyp
33.	NCT04818385	Prospective Observational Cohort Study of Patients With Moderate to Severe Chronic Plaque Psoriasis in Taiwan. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 27.04.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04818385	A5 anderer Studientyp
34.	NCT04846959	Risankizumab Pregnancy Exposure Registry: a Prospective Observational Study on the Safety of Risankizumab Exposure in Pregnant Women and Their Offspring. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 27.04.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04846959	A5 anderer Studientyp
35.	NCT04908475	A Phase 4 Multicenter, Randomized, Open-label, Efficacy Assessor-blinded Study of Risankizumab Compared to Apremilast for the Treatment of Adult Subjects With Moderate Plaque Psoriasis Who Are Candidates for Systemic Therapy. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 27.04.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04908475	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
36.	NCT05083078	A Phase 1 Study to Assess the Relative PK and Tissue Distribution of Guselkumab and Risankizumab in Healthy Participants and Patients With Psoriatic Arthritis. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 27.04.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05083078	A1 andere Population
37.	NCT05270733	Development of Predictive Psoriasis Response Endotypes Using Single Cell Transcriptomics in Ustekinumab Responders Versus Non-responders. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 27.04.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05270733	A5 anderer Studientyp
38.	NCT05283135	Decreasing Resident Memory T Cells While Increasing Clinical Durability: Higher Induction Doses of Risankizumab for Moderate-to-severe Plaque Psoriasis. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 27.04.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05283135	A2 andere Intervention
39.	NCT05320159	Characteristics, Treatment Patterns, and Treatment Satisfaction Among Psoriasis Patients Treated With Cosentyx (Secukinumab). ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 27.04.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05320159	A5 anderer Studientyp
40.	NCT05685940	Evaluation of the Predictive Value of Early Serum Trough Concentrations and Anti-drug Antibodies of Risankizumab and the Development of a Response-concentration Curve for Risankizumab in Patients With Psoriasis. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 27.04.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05685940	A1 andere Population
41.	NCT05959070	Multi-Country Prospective Real-World Study to Validate the CLCI Instrument (DermCLCI-p) in Patients With Moderate-to-Severe Chronic Plaque Psoriasis (IMMagine). ClinicalTrials.gov. 2023. [Zugriffsdatum: 27.04.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05959070	A5 anderer Studientyp
42.	NCT05969223	A Phase 4 Multicenter, Randomized, Double-Blind Study of Risankizumab for the Treatment of Adult Subjects With Moderate to Severe Genital Psoriasis or Moderate to Severe Scalp Psoriasis. ClinicalTrials.gov. 2023. [Zugriffsdatum: 27.04.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05969223	A1 andere Population
43.	NCT06100744	Open-label, Randomized, Assessor-blinded, Efficacy, Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics Study of Subcutaneous Risankizumab With an Adalimumab Reference Arm in Children With Active Juvenile Psoriatic Arthritis. ClinicalTrials.gov. 2024. [Zugriffsdatum: 27.04.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06100744	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
44.	NCT06247319	A Non-interventional, Prospective Study to Evaluate the Effectiveness of Risankizumab in Patients With Recent Diagnosis of Moderate Plaque Psoriasis in a Real Life Setting in Greece- the REDEFINE Study. ClinicalTrials.gov. 2024. [Zugriffsdatum: 27.04.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06247319	A5 anderer Studientyp
45.	NCT06333860	A Phase 4 Multicenter, Randomized, Open-label, Efficacy Assessor Blinded Study of Risankizumab Compared to Deucravacitinib for the Treatment of Adult Subjects With Moderate Plaque Psoriasis Who Are Candidates for Systemic Therapy. ClinicalTrials.gov. 2024. [Zugriffsdatum: 27.04.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06333860	A1 andere Population
46.	NCT06399432	Mediterranean Diet vs no Dietary Intervention for Improving Signs and Symptoms of Psoriasis in Patients Treated With Anti-IL-17 or Anti-IL-23 Inhibitors. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 27.04.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06399432	A2 andere Intervention
47.	NCT06624228	A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Risankizumab-Controlled, Parallel-Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Bimekizumab in Adult Study Participants With Active Psoriatic Arthritis. ClinicalTrials.gov. 2024. [Zugriffsdatum: 27.04.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06624228	A1 andere Population
48.	NCT06641089	A Phase 3, Parallel-group, Randomized, Double-blind, 4-arm, Placebo-controlled, Multicenter Study With Risankizumab as Active Reference Arm, to Investigate the Efficacy and Safety of Subcutaneous Sonelokimab in Male and Female Participants Aged 18 Years and Over With Active Psoriatic Arthritis and Previous Inadequate Response or Intolerance to Tumor Necrosis Factor-α Inhibitors. ClinicalTrials.gov. 2024. [Zugriffsdatum: 27.04.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06641089	A1 andere Population
49.	NCT06764693	Prospective Multi-country, Real-world, Multi-arm Study of Treatment PErsistence With RISankizumab in Psoriatic Arthritis (PERIS). ClinicalTrials.gov. 2025. [Zugriffsdatum: 27.04.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06764693	A5 anderer Studientyp
50.	NCT06865105	A Phase 2 Multicenter, Randomized, Platform Study of Targeted Therapies for the Treatment of Adult Subjects With Active Psoriatic Arthritis. ClinicalTrials.gov. 2025. [Zugriffsdatum: 27.04.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06865105	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
51.	NCT07021495	A Prospective, Multi-Center, Observational Biomarker Real-World Evidence Study for In-Depth Profiling of Patients With Chronic Immune-Mediated Inflammatory Skin Diseases in Daily Practice. ClinicalTrials.gov. 2025. [Zugriffsdatum: 27.04.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT07021495	A5 anderer Studientyp
52.	NCT07039110	The Real-World Impact of Risankizumab on the Quality of Life and Cumulative Life Course Impairment (CLCI) in Patients With Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis (DREAM). ClinicalTrials.gov. 2025. [Zugriffsdatum: 27.04.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT07039110	A5 anderer Studientyp
53.	NCT07041112	Pharmacogenetic Observational Study Evaluating the Influence of Genetic Variants and Cardiometabolic Risk Factors on 10-Year Survival of Biologic Therapies in Patients With Cutaneous Psoriasis With or Without Psoriatic Arthritis. ClinicalTrials.gov. 2012. [Zugriffsdatum: 27.04.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT07041112	A5 anderer Studientyp
54.	NCT07138898	Immunosuppressant Management in Rheumatology Patients Undergoing Elective Total Shoulder Arthroplasty. ClinicalTrials.gov. 2025. [Zugriffsdatum: 27.04.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT07138898	A1 andere Population
55.	NCT07166315	Clinical Characteristics, Treatment Patterns and Outcomes in Patients With axSpA and PsA Following Initiation of Bimekizumab, Risankizumab, Guselkumab, Upadacitinib or a TNF Inhibitor. ClinicalTrials.gov. 2025. [Zugriffsdatum: 27.04.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT07166315	A5 anderer Studientyp
56.	NCT07258745	A Randomized, Double-Blind, Single-Dose, Parallel-Group, Three-Arm Trial to Compare the Pharmacokinetics, Safety, Tolerability, and Immunogenicity Profiles of CKD-704 (Risankizumab Biosimilar), EU-approved Skyrizi®, and US-licensed Skyrizi® in Healthy Adult Participants. ClinicalTrials.gov. 2025. [Zugriffsdatum: 27.04.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT07258745	A1 andere Population
57.	NCT07352566	Utilization of a Cutaneous Therapy In Situ Microdevice. ClinicalTrials.gov. 2026. [Zugriffsdatum: 27.04.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT07352566	A2 andere Intervention
58.	NCT07448402	National Registry of Patients With Psoriatic Disease Receiving Interleukin-23 Inhibitor Therapy Within the Costa Rican Social Security System. ClinicalTrials.gov. 2026. [Zugriffsdatum: 27.04.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT07448402	A5 anderer Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
Clinical Trials Information System (CTIS)			
59.	2023-505477-33-00	A Phase 3, Randomized, Double-Blind Study Comparing Risankizumab to Placebo in Subjects with Active Psoriatic Arthritis Including Those Who Have a History of Inadequate Response or Intolerance to Biologic Therapy(ies) (KEEPsAKE 2). CTIS. 2019. [Zugriffsdatum: 27.04.2026]. Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-505477-33-00	A1 andere Population
60.	2023-505478-14-00	A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Study Comparing Risankizumab to Placebo in Subjects with Active Psoriatic Arthritis (PsA) Who Have a History of Inadequate Response to or intolerance to at Least One Disease Modifying Anti-Rheumatic Drug (DMARD) Therapy (KEEPsAKE 1). CTIS. 2019. [Zugriffsdatum: 27.04.2026]. Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-505478-14-00	A1 andere Population
61.	2023-506026-36-00	Open-label, randomized, assessor-blinded, efficacy, safety, tolerability, and pharmacokinetics study of subcutaneous risankizumab with an adalimumab reference arm in children with active juvenile psoriatic arthritis. CTIS. 2024. [Zugriffsdatum: 27.04.2026]. Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-506026-36-00	A1 andere Population
62.	2023-509738-20-00	A Phase 4 Multicenter, Randomized, Open-label, Efficacy Assessor-blinded-Study of Risankizumab Compared to Deucravacitinib for the Treatment of Adult Subjects with Moderate Plaque Psoriasis who are Candidates for Systemic Therapy. CTIS. 2024. [Zugriffsdatum: 27.04.2026]. Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-509738-20-00	A1 andere Population
63.	2024-511738-11-00	A MULTICENTER, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, RISANKIZUMABCONTROLLED, PARALLEL-GROUP STUDY TO EVALUATE THE EFFICACY AND SAFETY OF BIMEKIZUMAB IN ADULT STUDY PARTICIPANTS WITH ACTIVE PSORIATIC ARTHRITIS. CTIS. 2025. [Zugriffsdatum: 27.04.2026]. Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-511738-11-00	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
64.	2025-522345-21-00	Pharmacokinetic, Safety, Tolerability, and Immunogenicity Comparison of CKD-704 (risankizumab biosimilar), with EU-approved Skyrizi®, and US licensed Skyrizi® in Healthy Adult Participants. CTIS. 2025. [Zugriffsdatum: 27.04.2026]. Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2025-522345-21-00	A1 andere Population
65.	2022-500311-39-00	Prevention of postoperative endoscopic recurrence with endoscopy-driven versus systematic biological therapy: a randomized, multicentre, parallel group pragmatic non-inferiority trial in adult patients with Crohn's disease undergoing an ileocolonic resection with ileocolonic anastomosis. CTIS. 2022. [Zugriffsdatum: 27.04.2026]. Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2022-500311-39-00	A1 andere Population
66.	2022-501645-70-00	A Phase 3, Multicenter, Randomized, Efficacy Assessor-Blinded Study of Risankizumab Compared to Ustekinumab for the Treatment of Adult Subjects With Moderate to Severe Crohn's Disease Who Have Failed Anti-TNF therapy. CTIS. 2020. [Zugriffsdatum: 27.04.2026]. Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2022-501645-70-00	A1 andere Population
67.	2022-502050-14-00	A Phase 3, Multi-Center Study to Evaluate the Pharmacokinetics, Efficacy, and Safety of Risankizumab with Open-Label Induction, Randomized Double-Blind Maintenance, and Long-Term Extension Periods in Pediatric Subjects (2 to < 18 Years of Age) with Moderately to Severely Active Crohn's Disease. CTIS. 2024. [Zugriffsdatum: 27.04.2026]. Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2022-502050-14-00	A1 andere Population
68.	2023-506399-28-00	A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled 52-Week Maintenance and an Open-Label Extension Study of the Efficacy and Safety of Risankizumab in Subjects with Crohn's Disease. CTIS. 2018. [Zugriffsdatum: 27.04.2026]. Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-506399-28-00	A1 andere Population
69.	2023-506994-36-00	A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo Controlled 52-Week Maintenance and an Open-Label Extension Study of the Efficacy and Safety of Risankizumab in Subjects with Ulcerative Colitis. CTIS. 2018. [Zugriffsdatum: 27.04.2026]. Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-506994-36-00	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
70.	2023-507718-28-00	Effects of IL-23 inhibition in patients with very early axial spondyloarthritis – evidence for a true disease modification?. CTIS. 2024. [Zugriffsdatum: 27.04.2026]. Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-507718-28-00	A1 andere Population
71.	2023-508251-39-00	A prospective, randomized, controlled, open label, assessor-blinded, parallel-group Phase III clinical trial to evaluate the impact of tapering systemic immunosuppressive therapy in a treat-to-target approach on maintaining minimal disease activity in adult subjects with psoriatic arthritis. CTIS. 2020. [Zugriffsdatum: 27.04.2026]. Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-508251-39-00	A1 andere Population
72.	2023-509096-16-00	An Interventional Study to Evaluate Treating to a Target of Transmural Healing in Patients with Moderately to Severely Active Crohn's Disease (VECTORS). CTIS. 2024. [Zugriffsdatum: 27.04.2026]. Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-509096-16-00	A1 andere Population
73.	2024-513009-30-00	A Phase 2a Multicenter, Randomized, Platform Study of Targeted Therapies for the Treatment of Adult Subjects with Moderate to Severe Crohn's Disease. CTIS. 2024. [Zugriffsdatum: 27.04.2026]. Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-513009-30-00	A1 andere Population
74.	2024-514695-41-00	A Phase 3, Multi-Center Study to Evaluate the Pharmacokinetics, Efficacy, and Safety of Risankizumab with Open-Label Induction, Randomized Double-Blind Maintenance, and Open-Label Long-Term Extension Periods in Pediatric Subjects (2 to < 18 Years of Age) with Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis. CTIS. 2025. [Zugriffsdatum: 27.04.2026]. Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-514695-41-00	A1 andere Population
75.	2024-515358-25-00	Investigating the safety, feasibility, and optimal dose of risankizumab-800CW for visualizing drug targeting in Inflammatory Bowel Disease. CTIS. 2024. [Zugriffsdatum: 27.04.2026]. Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-515358-25-00	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
76.	2024-516023-13-00	A Phase 3, Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Risankizumab Subcutaneous Induction Treatment in Subjects with Moderately to Severely Active Crohn's Disease. CTIS. 2024. [Zugriffsdatum: 27.04.2026]. Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-516023-13-00	A1 andere Population
77.	2024-516219-25-00	A Phase 3, parallel-group, randomized, double-blind, 4-arm, placebo-controlled, multicenter study with risankizumab as active reference arm, to investigate the efficacy and safety of subcutaneous sonelokimab in male and female participants aged 18 years and over with active psoriatic arthritis and previous inadequate response or intolerance to tumor necrosis factor-α inhibitors. CTIS. 2025. [Zugriffsdatum: 27.04.2026]. Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-516219-25-00	A1 andere Population
78.	2024-518998-33-00	A Phase 3b, Multicenter, Randomized, Open-Label Study of Risankizumab Compared to Vedolizumab for the Treatment of Adult Subjects With Moderate to Severe Ulcerative Colitis Who are Naïve to Targeted Therapies. CTIS. 2025. [Zugriffsdatum: 27.04.2026]. Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-518998-33-00	A1 andere Population
79.	2024-519291-11-00	A Phase 2 Multicenter, Randomized, Platform Study of Targeted Therapies for the Treatment of Adult Subjects with Active Psoriatic Arthritis. CTIS. 2025. [Zugriffsdatum: 27.04.2026]. Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-519291-11-00	A1 andere Population
80.	2025-521420-30-00	Dual wavelength fluorescence imaging using fluorescently labelled adalimumab and risankizumab for visualizing drug targeting in Inflammatory Bowel Diseases (VOYAGER). CTIS. 2026. [Zugriffsdatum: 27.04.2026]. Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2025-521420-30-00	A1 andere Population
81.	2025-521424-30-00	A Phase 4 Mechanistic Longitudinal Study to Evaluate the Impact of EARLY Risankizumab Treatment on TRM Cell Levels in Moderate-to-Severe Psoriasis. CTIS. 2025. [Zugriffsdatum: 27.04.2026]. Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2025-521424-30-00	A1 andere Population
EU-Clinical Trials Register (EU-CTR)			

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
82.	2017-004932-12	A Multicenter, Randomized, Open Label, Efficacy Assessor-Blinded Study of Risankizumab Compared to Secukinumab for the Treatment of Adult Subjects with Moderate to Severe Plaque Psoriasis who are Candidates for Systemic Therapy. EU-CTR. 2018. [Zugriffsdatum: 27.04.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2017-004932-12	A1 andere Population
83.	2014-001687-36	An open label extension trial assessing the safety and and efficay of BI 655066 administered subcutaneously in patients with moderate to severe chronic plaque psoriasis.. EU-CTR. 2014. [Zugriffsdatum: 27.04.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2014-001687-36	A2 andere Intervention
84.	2014-005102-38	BI 655066 / ABBV-066 (risankizumab) versus placebo In a Multicenter randomized double-blind study in patients with Moderate to severe chronic plaque psoriasis evaluating the efficacy and safety with randomized withdrawal and re-treatment (IMMhance). EU-CTR. 2015. [Zugriffsdatum: 27.04.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2014-005102-38	A1 andere Population
85.	2015-003622-13	BI 655066 versus Ustekinumab and placebo comparators in a randomized double blind trIal for Maintenance use in Moderate to severe plaque type psoriasis-2 (UltIMMa-2). EU-CTR. 2016. [Zugriffsdatum: 27.04.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2015-003622-13	A1 andere Population
86.	2014-005117-23	BI 655066/ABBV-066 (risankizumab) versus Ustekinumab and placebo comparators in a randomized double blind trIal for Maintenance use in Moderate to severe plaque type psoriasis (UltIMMa-1). EU-CTR. 2015. [Zugriffsdatum: 27.04.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2014-005117-23	A1 andere Population
87.	2015-003623-65	BI 655066/ABBV-066 (risankizumab) versus adalimumab in a randomized, double blind, parallel group trial in moderate to severe plaque psoriasis to assess safety and efficacy after 16 weeks of treatment and after inadequate adalimumab treatment response (IMMvent). EU-CTR. 2016. [Zugriffsdatum: 27.04.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2015-003623-65	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
88.	2015-003625-34	A randomised, double-blind, placebo-controlled, proof-of-concept, dose-ranging study of BI 655066 / ABBV-066 / risankiumab in patients with active psoriatic arthritis. EU-CTR. 2016. [Zugriffsdatum: 27.04.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2015-003625-34	A1 andere Population
89.	2016-003113-94	Phase 2 Single-Arm Open-Label Extension Study to Investigate Safety with Risankizumab in Psoriatic Arthritis Subjects Who Have Completed Week 24 Visit of Study 1311.5. EU-CTR. 2016. [Zugriffsdatum: 27.04.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2016-003113-94	A1 andere Population
90.	2016-003046-87	A multicenter, open Label study to assess the safety and efficacy of rIsankizuMab for MaInTenance in moderate to severe pLaquE type pSoriaSis (LIMMITLESS). EU-CTR. 2016. [Zugriffsdatum: 27.04.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2016-003046-87	A1 andere Population
91.	2016-003718-28	A Randomized, Controlled, Multicenter, Open Label Study with Blinded Assessment of the Efficacy of the Humanized Anti-IL-23p19 Risankizumab Compared to FUMADERM® in Subjects with Moderate to Severe Plaque Psoriasis Who are Naïve to and Candidates for Systemic Therapy. EU-CTR. 2017. [Zugriffsdatum: 27.04.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2016-003718-28	A1 andere Population
92.	2017-002465-22	A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Study Comparing Risankizumab to Placebo in Subjects with Active Psoriatic Arthritis (PsA) Who Have a History of Inadequate Response to or intolerance to at Least One Disease Modifying Anti-Rheumatic Drug (DMARD) Therapy (KEEPsAKE 1). EU-CTR. 2018. [Zugriffsdatum: 27.04.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2017-002465-22	A1 andere Population
93.	2019-000904-14	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 risankizumab.. EU-CTR. 2019. [Zugriffsdatum: 27.04.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2019-000904-14	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
94.	2019-004230-42	Dose reduction of the new generation biologics (IL17 and IL23 inhibitors) in psoriasis: A pragmatic, multicentre, randomized, controlled, non-inferiority study - BeNeBio study. EU-CTR. 2020. [Zugriffsdatum: 27.04.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2019-004230-42	A3 andere Vergleichs-therapie
95.	2020-005512-21	A Phase 3b Multicenter, Randomized, Open Label, Efficacy Assessor-Blinded Study of Risankizumab Compared to Apremilast for the Treatment of Adult Subjects with Moderate Plaque Psoriasis who are Candidates for Systemic Therapy.. EU-CTR. 2021. [Zugriffsdatum: 27.04.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-005512-21	A1 andere Population
96.	2017-002464-40	A Phase 3, Randomized, Double-Blind Study Comparing Risankizumab to Placebo in Subjects with Active Psoriatic Arthritis Including Those Who Have a History of Inadequate Response or intolerance to Biologic Therapy(ies) (KEEPsAKE 2). EU-CTR. 2018. [Zugriffsdatum: 27.04.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2017-002464-40	A1 andere Population
97.	2019-004250-28	EXPLORING THE EFFECTS OF IL-23 INHIBITION BY RISANKIZUMAB ON PSORIASIS AUTOIMMUNITY.. EU-CTR. 2020. [Zugriffsdatum: 27.04.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2019-004250-28	A1 andere Population
98.	2020-001899-14	A prospective, randomized, controlled, open label, assessor-blinded, parallel-group Phase III clinical trial to evaluate the impact of tapering systemic immunosuppressive therapy in a treat-to-target approach on maintaining minimal disease activity in adult subjects with psoriatic arthritis. EU-CTR. 2020. [Zugriffsdatum: 27.04.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-001899-14	A1 andere Population

Anhang 4E: 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 4-100 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 4-100 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Sofern Informationen zur Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.5 beziehungsweise 4.3.2.1 genannten Studie im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-100 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie OptIMMize-1

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Das Ziel der Studie ist es, die Pharmakokinetik, Sicherheit und Wirksamkeit von Risankizumab bei Patienten ab einem Alter von 6 bis unter 18 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis zu untersuchen. Die koprimären Wirksamkeitsziele sind Folgende: • PASI 75 (definiert als mindestens 75 %ige Verbesserung gegenüber Baseline) zu Woche 16 der initialen Behandlung mit Risankizumab, • sPGA klar oder fast klar (0 oder 1) zu Woche 16 der initialen Behandlung mit Risankizumab. Es gibt keine statistischen Hypothesen, die den koprimären Wirksamkeitszielen entsprechen, da die Wirksamkeit deskriptiv bewertet wird und Schätzungen mit Konfidenzintervallen ohne statistische Tests bereitgestellt werden.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (zum Beispiel parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Randomisierte, einfach verblindete, multizentrische, aktiv-kontrollierte Phase III-Studie Zuteilungsverhältnis von Teil 2, Periode A (RCT): 2:1 (Risankizumab gewichtsbasiert[a] 55 mg oder 150 mg, Ustekinumab gewichtsbasiert[b] 0,75 mg/kg, 45 mg oder 90 mg)
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (zum Beispiel Ein-/Ausschluss-kriterien), mit Begründung	Eine relevante Änderung an den geplanten Analysen nach Finalisierung des SAP (Version 4.0, 16. Oktober 2023) umfasste die Ergänzung von Subgruppenanalysen nach Gewichtskategorie zu Baseline (< 40 kg, ≥ 40 kg) für die koprimären Endpunkte von Teil 3 und Teil 4, um die gewichtsbasierte Dosierung von 55 mg versus 150 mg widerzuspiegeln.
4	Probanden/Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden/Patienten	<u>Einschlusskriterien:</u> Die Patienten müssen alle der folgenden Kriterien erfüllen, um in die Studie aufgenommen zu werden. Jede andere als eine positive Antwort auf die untenstehenden Fragen führt zum Ausschluss aus der Studie. • Der Elternteil oder gesetzliche Vertreter des Patienten muss vor Beginn jeglicher Screening- oder studienspezifischer Verfahren eine von einer unabhängigen Ethikkommission (IEC)/Institutional Review Board (IRB) genehmigte Einverständniserklärung freiwillig unterzeichnen und datieren. Der Patient wird in alle Gespräche einbezogen, um eine mündliche oder schriftliche Zustimmung einzuholen. • Der Patient wird vom Prüfarzt als allgemein gesund beurteilt, basierend auf den Ergebnissen der Anamnese, der körperlichen Untersuchung, des Laborprofils sowie

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		eines während der Screening-Phase durchgeführten 12-Kanal-EKGs. • Der Patient ist männlich oder weiblich und zwischen 6 und unter 18 Jahre alt. - Teile 1 und 2: 12 bis unter 18 Jahre zum Zeitpunkt der Studienaufnahme - Teile 3 und 4: 6 bis unter 12 Jahre zum Zeitpunkt der Studienaufnahme • Laborwerte, die innerhalb des Screening-Zeitraums vor der ersten Dosis des Studienmedikaments die folgenden Kriterien erfüllen: - Serum-AST und Serum-ALT ≤ 2 × oberer Normwert (ULN), - Serum-Gesamtbilirubin ≤ 2,0 mg/dl, ausgenommen sind Patienten mit isoliertem Anstieg des indirekten Bilirubins im Zusammenhang mit dem Gilbert-Syndrom, - Gesamtzahl der weißen Blutkörperchen ≥ 3.000/µl, - Absolute Neutrophilenzahl ≥ 1.500/µl, - Thrombozytenzahl ≥ 100.000/µl, - Hämoglobin ≥ 10 g/dl. • Der Patient ist bereit und in der Lage, die in diesem Protokoll geforderten Verfahren einzuhalten, und ist weder Mitarbeiter des Sponsors und/oder des Studienzentrums, noch ein Familienmitglied eines Mitarbeiters. • Diagnose von chronischer Plaque-Psoriasis seit mindestens 6 Monaten vor der Baseline-Visite • Der Patient muss nach Einschätzung des Prüfarztes für eine systemische Therapie geeignet sein und bei sowohl dem Screening- als auch der Baseline-Visite die folgenden Kriterien zur Krankheitsaktivität erfüllen: - Teil 1: Der Patient hat eine schwere Erkrankung, definiert als ≥ 20 % der Körperoberfläche (BSA) mit Psoriasis-Befall und sPGA von 4 ODER ≥ 10 % BSA mit Psoriasis-Befall, einschließlich Gesicht oder Genitalbereich, mit sPGA von 4 ODER PASI ≥ 20. - Teil 2: Der Patient hat eine mittelschwere bis schwere Erkrankung, definiert als ≥ 10 % BSA mit Psoriasis-Befall und sPGA ≥ 3 oder PASI ≥ 12. - Teil 3: Der Patient hat eine schwere Erkrankung, definiert als ≥ 20 % BSA mit Psoriasis-Befall und sPGA von 4 ODER ≥ 10 % BSA mit Psoriasis-Befall, einschließlich Gesicht oder Genitalbereich, mit sPGA von 4 ODER PASI ≥ 20.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		- Teil 4: Der Patient hat eine mittelschwere bis schwere Erkrankung, definiert als ≥ 10 % BSA mit Psoriasis-Befall und sPGA ≥ 3 oder PASI ≥ 12. • Der Patient muss gemäß der lokalen Fachinformation für die Behandlung mit Ustekinumab infrage kommen. Für Japan gilt dies für Patienten ≥ 15 Jahre. - Patienten in Teil 2 unter 15 Jahren müssen die Sicherheitsanforderungen der lokalen Fachinformation erfüllen. • Der Patient darf in den letzten 6 Monaten keine klinisch signifikante (nach Einschätzung des Prüfarztes) Drogen- oder Alkoholabhängigkeit aufgewiesen haben. • Der Patient darf keine allergische Reaktion oder signifikante Empfindlichkeit gegenüber Bestandteilen des Studienmedikaments (und seinen Hilfsstoffen) und/oder anderen Produkten derselben Klasse in der Vorgeschichte aufweisen. • Keine Vorgeschichte von: - erythrodermischer Psoriasis, generalisierter oder lokalisierter pustulöser Psoriasis, medikamenteninduzierter oder medikamentenverschlechterter Psoriasis oder neu aufgetretener Psoriasis guttata, - aktiver Hauterkrankung außer Psoriasis, die die Beurteilung der Psoriasis beeinträchtigen könnte, - klinisch signifikantem (nach Ermessen des Prüfers) Drogen- oder Alkoholmissbrauch innerhalb der letzten 6 Monate, - allergischer Reaktion oder Überempfindlichkeit gegenüber einem biologischen Wirkstoff oder dessen Hilfsstoffen, - Latexallergie, - Organtransplantation, die eine fortgesetzte Immunsuppression erfordert, - jeglicher malignen Erkrankung, außer erfolgreich behandeltem nicht melanozytärem Hautkrebs oder lokalisiertem Zervixkarzinom in situ. • Kein Nachweis der folgenden Erkrankungen oder Störungen: - Hepatitis-B-Virus- oder Hepatitis-C-Virus-Infektion, definiert als: ▪ Hepatitis B: Positiver (+) Test auf Hepatitis-B-Oberflächenantigen oder nachweisbare Sensitivität im qualitativen Hepatitis-B-Virus-DNA-Polymerase-Kettenreaktions-Test bei Patienten, die Hepatitis B-Core-Antikörper positiv (+) sind (sowie bei Hepatitis-B-Oberflächenantikörper

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		positiven (+) Patienten, sofern dies durch lokale Anforderungen vorgeschrieben ist), ▪ Hepatitis C: Nachweisbare Hepatitis-C-Virus-RNA bei jedem Patienten mit Anti-Hepatitis-C-Virus-Antikörpern. - HIV, definiert als bestätigter positiver Anti-HIV-Antikörper-Test. - COVID-19: Bei Patienten mit positivem COVID-19-Testergebnis müssen bei asymptomatischen Patienten mindestens 5 Tage seit dem positiven Testergebnis vergangen sein. Patienten mit milden/moderaten COVID-19-Symptomen können eingeschlossen werden, wenn sie seit mindestens 24 Stunden fieberfrei ohne Einsatz von Antipyretika sind und sich die übrigen Symptome gebessert haben oder wenn seit dem positiven Testergebnis mindestens 5 Tage vergangen sind (je nachdem, was später eintritt). Patienten können erneut gescreent werden, sofern sie nach Beurteilung des Prüfarztes – basierend auf Anamnese und körperlicher Untersuchung – einen guten Allgemeinzustand haben, - Aktive Tuberkulose, - Aktive systemische Infektion bzw. klinisch relevante Infektion innerhalb der letzten 2 Wochen vor der Baseline-Visite, nach Beurteilung des Prüfarztes, - Genetischer Mangel an IL-12/IL-23, - Aktive oder vermutete maligne Erkrankung, - Kürzlich aufgetretener (innerhalb der letzten 6 Monate) Schlaganfall oder Myokardinfarkt, - Größerer chirurgischer Eingriff innerhalb von 12 Wochen vor der Randomisierung oder während der Studiendurchführung geplant. • Der Patient weist keine gleichzeitig bestehenden klinisch signifikanten Erkrankungen auf, außer der untersuchten Indikation, oder sonstige Gründe, die nach Einschätzung des Prüfarztes die Teilnahme des Patienten an dieser Studie beeinträchtigen würden, den Patienten zu einem ungeeigneten Kandidaten für die Verabreichung des Prüfpräparats machen würden oder den Patienten durch die Studienteilnahme einem Risiko aussetzen würden. • Der Patient verfügt über einen aktuellen Impfstatus gemäß den lokalen Impfempfehlungen. • Für alle Frauen im gebärfähigen Alter: ein negativer Serum-Schwangerschaftstest beim Screening sowie ein

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		negativer Urin-Schwangerschaftstest zu Baseline vor der ersten Gabe des Prüfpräparats • Frauen im gebärfähigen Alter müssen mindestens eine im Protokoll festgelegte Verhütungsmethode anwenden, die ab Studientag 1 bis mindestens 140 Tage (20 Wochen oder gemäß lokaler Arzneimittelkennzeichnung, je nachdem, welcher Zeitraum länger ist) nach der letzten Dosis des Prüfpräparats wirksam ist (lokale Vorgaben können die Anwendung von zwei Verhütungsmethoden erfordern). • Frauen ohne gebärfähiges Potenzial müssen keine Empfängnisverhütung anwenden. • Weibliche Patientinnen dürfen während der Studie sowie für etwa 140 Tage (20 Wochen oder gemäß lokaler Arzneimittelkennzeichnung, je nachdem, welcher Zeitraum länger ist) nach der letzten Dosis des Prüfpräparats nicht schwanger sein, nicht stillen und keine Schwangerschaft planen. • Der Patient darf innerhalb von 4 Wochen vor der ersten Gabe des Prüfpräparats keinen lebenden viralen oder bakteriellen Impfstoff erhalten haben, mit Ausnahme nicht replizierender Lebendimpfstoffe (z. B. JYNNEOS-Affenpockenimpfstoff), und darf während der Studienteilnahme keinen Bedarf an Lebendimpfungen erwarten, einschließlich eines Zeitraums von mindestens 140 Tagen (20 Wochen oder gemäß lokaler Arzneimittelkennzeichnung, je nachdem, welcher Zeitraum länger ist) nach der letzten Dosis des Prüfpräparats. • Der Patient darf keine vorherige Exposition gegenüber Risankizumab (alle Studienteile) oder Ustekinumab (Studienteil 2) gehabt haben. • Der Patient darf innerhalb von 30 Tagen oder 5 Halbwertszeiten des Arzneimittels (je nachdem, welcher Zeitraum länger ist) vor der ersten Gabe des Prüfpräparats nicht mit einem Prüfpräparat behandelt worden sein und darf nicht aktuell an einer anderen interventionellen klinischen Studie teilnehmen.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Diese multizentrische Studie wurde in 41 Zentren in 7 Ländern (Kanada, Deutschland, Japan, Polen, Spanien, Vereinigtes Königreich, USA) durchgeführt. Verantwortlich für die Studienorganisation war der Sponsor.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration et cetera	Teil 1: Risankizumab 150 mg s.c. in Woche 0, 4 und danach alle 12 Wochen (Woche 16, 28 und 40) Teil 2, Periode A (RCT): • Risankizumab gewichtsbasiert[a] 55 mg oder 150 mg s.c. in Woche 0 und 4 • Ustekinumab gewichtsbasiert[b] 0,75 mg/kg, 45 mg oder 90 mg s.c. in Woche 0 und 4 Teil 2, Periode B: Risankizumab gewichtsbasiert[a] 55 mg oder 150 mg s.c. alle 12 Wochen (Woche 16, 28 und 40) Teil 2, Periode C (Erneute Behandlung bei Auftreten eines Krankheitsschubes): Risankizumab gewichtsbasiert[a] 55 mg oder 150 mg s.c. alle 12 Wochen (frühestens zu Woche 28 und spätestens zu Woche 52) Teile 3 und 4: Risankizumab gewichtsbasiert[a] 55 mg oder 150 mg s.c. in Woche 0, 4 und danach alle 12 Wochen (Woche 16, 28 und 40)
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, gegebenenfalls alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (zum Beispiel Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und gegebenenfalls Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	Koprimäre Endpunkte: • Erreichen von PASI 75 (definiert als mindestens 75 %ige Verbesserung gegenüber Baseline) zu Woche 16 • Erreichen von sPGA „klar“ oder „fast klar“ (0 oder 1) zu Woche 16 (nur USA: und ≥ 2 Stufen Verbesserung gegenüber Baseline) Key-sekundäre Endpunkte: • Erreichen von PASI 90 (definiert als mindestens 90 %ige Verbesserung gegenüber Baseline) zu Woche 16 • Erreichen von PASI 100 (definiert als 100 %ige Verbesserung gegenüber Baseline) zu Woche 16 • Erreichen von sPGA „klar“ oder „fast klar“ (0 oder 1) (nur USA: und ≥ 2 Stufen Verbesserung gegenüber Baseline zu Woche 0 und zu Woche 16 der Wiederbehandlungsphase in Teil 2) Sekundäre Endpunkte: • Erreichen von PASI 50 (definiert als mindestens 50 %ige Verbesserung gegenüber Baseline) zu Woche 16 • Erreichen von PASI 50 (definiert als mindestens 50 %ige Verbesserung gegenüber Baseline) zu Woche 0 und zu Woche 16 der Wiederbehandlungsphase in Teil 2 • Erreichen von PASI 90 (definiert als mindestens 90 %ige Verbesserung gegenüber Baseline) zu Woche 0 und zu Woche 16 der Wiederbehandlungsphase in Teil 2 • Erreichen von PASI 100 (definiert als 100 %ige Verbesserung gegenüber Baseline) zu Woche 0 und zu Woche 16 der Wiederbehandlungsphase in Teil 2

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Erreichen von PASI 75 (definiert als mindestens 75 %ige Verbesserung gegenüber Baseline) zu Woche 0 und zu Woche 16 der Wiederbehandlungsphase in Teil 2 • Veränderung des Children's Dermatology Life Quality Index (CDLQI) von Woche 0 bis zu Woche 16 in Teil 2 • Veränderung des CDLQI von Woche 0 bis zu Woche 16 der Wiederbehandlungsphase in Teil 2 • Veränderung des Family Dermatology Life Quality Index (FDLQI) von Woche 0 bis zu Woche 16 in Teil 2 • Veränderung des FDLQI von Woche 0 bis zu der Wiederbehandlungsphase in Teil 2 • Veränderung der Juckreiz-Numerical Rating Scale (Juckreiz-NRS) von Woche 0 bis zu Woche 16 in Teil 2 • Veränderung der Juckreiz-NRS von Woche 0 bis zu Woche 16 der Wiederbehandlungsphase in Teil 2 • Erreichen einer Verbesserung von ≥ 4 Punkten gegenüber Baseline in der Juckreiz-NRS (bei Patienten mit Baseline-Wert ≥ 4) zu Woche 16 in Teil 2 <u>Weitere Endpunkte:</u> • Erreichen von PASI 75 zu Woche 12 während der Behandlungs- oder Absetzphase in Teil 2 • Erreichen von sPGA „klar“ oder „fast klar“ (0 oder 1) zu Woche 12 während der Behandlungs- oder Absetzphase in Teil 2 • Erreichen von PASI 50/75/90/100 zu allen weiteren dokumentierten Studienvisiten • Erreichen von sPGA „klar“ (0) zu allen weiteren dokumentierten Studienvisiten • Erreichen von sPGA „klar“ oder „fast klar“ (0 oder 1) zu allen weiteren dokumentierten Studienvisiten • Veränderung der Juckreiz-NRS zu jeder Studienvisite ab Woche 0 • Erreichen einer Verbesserung von ≥ 4 Punkten gegenüber Baseline in der Juckreiz-NRS (bei Patienten mit Baseline-Wert ≥ 4) zu jeder Studienvisite in Teil 2 • Veränderung des CDLQI zu jeder Studienvisite ab Woche 0 • Veränderung des FDLQI zu jeder Studienvisite ab Woche 0 <u>Sicherheitsendpunkte:</u> • Behandlungsbedingt auftretende UE (TEAE) • Schwere UE (SUE) • Sicherheitsrelevante Bereiche (Areas of Safety Interest) • TEAE, die zum Abbruch der Behandlung führen • klinische Laborwerte (Hämatologie, klinische Chemie, Urinanalyse)

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Für den weiteren Wirksamkeitsendpunkt „Erreichen eines sPGA von klar oder fast klar (0 oder 1)“ zu Woche 12 während der Behandlungs- oder Absetzphase von Teil 2 sowie bei allen anderen erhobenen Visiten wurde „(nur USA: und ≥ 2-gradige Verbesserung gegenüber Baseline)“ ergänzt.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Die Stichprobengrößen für die vier Studienteile entsprechen dem pädiatrischen Prüfplan (PIP) für Risankizumab bei Psoriasis, in dem vereinbart wurde, dass die Studie nicht darauf ausgelegt sein muss, eine Überlegenheit nachzuweisen. Das aktuelle Studiendesign erfüllt die PIP-Verpflichtung von mindestens 120 für den primären Endpunkt auswertbaren Patienten, davon mindestens 40 Patienten im Alter von 6 bis unter 12 Jahren und mindestens 80 Patienten im Alter von 12 bis unter 18 Jahren. Alle eingeschlossenen Patienten (für Teil 2 alle randomisierten Patienten) werden als für den primären Endpunkt auswertbar betrachtet. Patienten, die vor Woche 16 aus der Studie ausscheiden, werden in der Analyse als Nicht-Responder berücksichtigt. Somit wird mit der aktuellen Studie die PIP-Verpflichtung von mindestens 120 für den primären Endpunkt auswertbaren Patienten, davon mindestens 40 Patienten im Alter von 6 bis unter 12 Jahren und mindestens 80 Patienten im Alter von 12 bis unter 18 Jahren, erfüllt.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	<u>Interimsanalyse:</u> Es werden keine statistischen Tests durchgeführt; daher erfolgt keine formale Interimsanalyse, die eine Kontrolle des Typ-I-Fehlers erfordern würde. <u>Vorzeitiger Studienabbruch:</u> Ein Patient kann jederzeit freiwillig aus der Studie ausscheiden oder aus der Studie zurückgezogen werden, unter anderem aus den folgenden Gründen (ohne Anspruch auf Vollständigkeit): • Der Patient oder dessen Elternteil bzw. gesetzlicher Vertreter beantragt den Rückzug aus der Studie. • Der Prüfarzt ist der Auffassung, dass dies im besten Interesse des Patienten ist. • Klinisch signifikante abnorme Laborbefunde oder UE, die nach Einschätzung des Prüfarztes oder des Therapeutic Area Medical Directors von AbbVie eine Fortsetzung der Studienmedikation ausschließen. • Der Patient ist nicht compliant mit der Tuberkulose-Prophylaxe (falls zutreffend) oder entwickelt zu irgendeinem Zeitpunkt während der Studie eine aktive Tuberkulose. • Malignität, mit Ausnahme eines lokal begrenzten nicht melanozytären Hautkrebses oder eines Zervixkarzinoms in situ, wobei in diesen Fällen der Abbruch im Ermessen des Prüfarztes liegt.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Der Patient wird während der Behandlung mit der Studienmedikation schwanger. • Nach Beginn der Studienmedikation wird eine Verletzung der Ein-/Ausschlusskriterien festgestellt, und eine Fortsetzung der Studienmedikation würde den Patienten einem Risiko aussetzen. • Einführung verbotener Begleitmedikationen oder Dosierungen, wobei eine Fortsetzung der Studienmedikation den Patienten einem Risiko aussetzen würde. • Der Patient ist erheblich nicht compliant in Bezug auf Studienverfahren, sodass eine weitere Studienteilnahme mit einem Risiko für den Patienten verbunden wäre. Nach Baseline auftretende Leberwertauffälligkeiten, bei denen eines oder mehrere der folgenden Kriterien erfüllt sind (bestätigt anhand einer zweiten separaten Probe mit einem Abstand von mindestens 48 Stunden): • ALT oder AST > 8 × ULN, • ALT oder AST > 5 × ULN über einen Zeitraum von mehr als 2 Wochen, • ALT oder AST > 3 × ULN und Gesamtbilirubin > 2 × ULN oder International Normalized Ratio > 1,5, • ALT oder AST > 3 × ULN zusammen mit dem Auftreten von Müdigkeit, Übelkeit, Erbrechen, Schmerzen oder Druckschmerz im rechten Oberbauch, Fieber, Hautausschlag und/oder Eosinophilie (> 5 %). Patienten, die eines oder mehrere der oben genannten Kriterien erfüllen, sind auf eine alternative Ursache der ALT- oder AST-Erhöhung zu untersuchen und medizinisch angemessen zu behandeln. Sofern zutreffend, ist die alternative Ursache zu dokumentieren (im eCRF, falls als UE berichtet). Kehren die ALT- oder AST-Werte in den Normbereich oder auf den Baseline-Wert zurück, kann die Studienmedikation wieder aufgenommen werden. Bei Wiederaufnahme der Studienmedikation ist zu dokumentieren, weshalb ein erneuter Therapieversuch als sicher erachtet wird. Wird nach klinisch angemessener Abklärung keine alternative Ursache für die ALT- oder AST-Erhöhung gefunden oder normalisieren sich die Werte nicht bzw. zeigen keinen rückläufigen Trend, ist der Patient dauerhaft von der Studienmedikation abzusetzen. Damit ein Patient als „Lost to Follow-up“ eingestuft werden kann, müssen angemessene Versuche unternommen werden, Informationen zum finalen Status des Patienten zu erhalten. Mindestens sind zwei telefonische Kontaktversuche sowie ein Einschreiben erforderlich; diese Maßnahmen sind in der Quelldokumentation des Patienten zu dokumentieren.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Zuteilung erfolgte mittels Interactive Response Technology (IRT).
8b	Einzelheiten (zum Beispiel Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Allen Studienteilnehmenden wird beim Screening-Besuch vom IRT eine eindeutige Identifikationsnummer zugewiesen. Die Teile 1, 3 und 4 sind offen (Open-Label) und einarmig; alle Teilnehmenden erhalten die gleiche gewichtsbasierte Dosis (Teile 3 und 4) sowie die gleiche Häufigkeit der Verabreichung des Studienmedikaments. Nur für Teil 2 weist das IRT eine Randomisierungsnummer zu, die die Zuordnung der Teilnehmenden zur Behandlungsgruppe in Periode A gemäß dem Randomisierungsplan codiert. Für Teilnehmende, die in Periode B von Teil 2 erneut randomisiert werden, weist das IRT eine separate Randomisierungsnummer zu, die die Zuordnung zur Behandlungsgruppe in Periode B gemäß dem Randomisierungsplan codiert. Die Randomisierung für Periode A erfolgt im Verhältnis 2:1 (Risankizumab gegenüber Ustekinumab). Die erneute Randomisierung für Periode B erfolgt im Verhältnis 1:1 (Fortführung der Behandlung mit Risankizumab gegenüber keiner Behandlung). Aufgrund der geringen Anzahl an Teilnehmenden erfolgt weder die Randomisierung noch die erneute Randomisierung stratifiziert.
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (zum Beispiel nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax/Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Die Zuteilung zur Studienmedikation wurde durch ein IRT durchgeführt (unabhängig und zentral).
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?	Das IRT weist allen Patienten eine eindeutige Identifikationsnummer zu. Für Patienten aus Teil 2 weist das IRT eine Randomisierungsnummer zu, die die Zuordnung der Patienten zur Behandlungsgruppe in Periode A gemäß dem Randomisierungsplan codiert.
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,	Teil 2: a) nein b) nein c) ja Der Endpunkterheber bleibt während der gesamten Studiendauer gegenüber der Behandlung jedes Patienten, den klinischen

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Laborwerten sowie sämtlichen Sicherheitsdaten der Patienten verblindet.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Identisch aussehende Injektionsflüssigkeiten
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Die ITT-Population wird für die Analyse der Wirksamkeitsendpunkte herangezogen. Für Analysen nach Studienperiode in Teil 2 wurden nur die Patienten berücksichtigt, die in die jeweilige Studienperiode eingeschlossen wurden. <u>Deskriptive Analysen:</u> Kategoriale Variablen werden anhand von Häufigkeiten und Prozenten zusammengefasst. Für kontinuierliche Variablen werden Median, Mittelwert, Standardabweichung, erstes und drittes Quartil sowie Minimum und Maximum angegeben. Zusätzlich werden zweiseitige 95 %-Konfidenzintervalle berichtet. <u>Analyse von binären Variablen:</u> • Exakte Konfidenzintervalle werden basierend auf der Clopper-Pearson-Methode für Anteile und der Miettinen-Nurminen-Methode für Unterschiede in Anteilen angegeben. • Bei Patienten, die eine Rescue-Therapie erhalten, werden Werte nach Beginn der Rescue-Therapie von der Analyse ausgeschlossen, und die Patienten werden zu allen Zeitpunkten nach Beginn der Rescue-Therapie als Non-Responder betrachtet. • Die Daten werden unabhängig von einem vorzeitigen Abbruch der Studienmedikation verwendet. <u>Analyse von kontinuierlichen Variablen:</u> • Konfidenzintervalle für Mittelwerte bzw. für Differenzen zwischen Mittelwerten werden auf Basis der Normalverteilung berechnet. • Werte nach Beginn der Rescue-Therapie werden von der Analyse ausgeschlossen. • Die Daten werden unabhängig von einem vorzeitigen Abbruch der Studienmedikation verwendet. <u>Imputation von fehlenden Werten:</u> Fehlende Werte für die Wirksamkeitsanalyse werden anhand folgender Methoden ersetzt: • Non-Responder-Imputation (NRI) • Last Observation Carried Forward (LOCF) • As-Observed (keine Imputation findet statt)

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Sicherheitsendpunkte: Die Sicherheitsanalysen werden anhand des Safety-Analysis-Sets durchgeführt und basieren auf den Behandlungen, die die Patienten tatsächlich erhalten haben. UE werden mit dem Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) kodiert.
12b	Weitere Analysen, wie zum Beispiel Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Aufgrund der geringen Stichprobengrößen und des unkontrollierten Designs von Teil 1, Teil 3 und Teil 4 werden keine Wirksamkeits-Subgruppenanalysen durchgeführt. Für Teil 2 werden die koprimären Endpunkte für die folgenden Subgruppen analysiert: • Alter (12 bis unter 15 Jahre, 15 bis unter 18 Jahre) • Geschlecht (männlich, weiblich) • Ethnie (weiß, nicht weiß) • Gewicht (< 40 kg, ≥ 40 kg) • Region (Europa, Nordamerika, Rest der Welt) • Baseline-PASI (< 20, ≥ 20) • Baseline-sPGA (≤ 3, 4) • Baseline-BSA (< 20, ≥ 20) • Vorherige biologische Psoriasistherapie (ja, nein) • Vorherige systemische Psoriasistherapie (ja, nein) • Antikörper gegen das Studienmedikament (Anti-Drug Antibodies) (positiv, negativ) • Neutralisierende Antikörper (positiv, negativ)
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	Teil 1: a) Risankizumab: N = 12 b) Risankizumab: N = 12 c) Risankizumab: N = 12 Teil 2 (Gesamt): a) Ustekinumab: N = 28; Risankizumab: N = 54 b) Ustekinumab: N = 28; Risankizumab: N = 54 c) Ustekinumab: N = 28; Risankizumab: N = 54 Teil 3: a) Risankizumab: N = 13 b) Risankizumab: N = 13 c) Risankizumab: N = 13

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Teil 4: a) Risankizumab: N = 30 b) Risankizumab: N = 30 c) Risankizumab: N = 30
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Siehe Flow-Chart.
14	Aufnahme/Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden/Patienten und der Nachbeobachtung	Erster Patient erste Visite: 28. Juli 2020 Letzter Patient letzte Visite: 15. Oktober 2024
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie endete regulär.

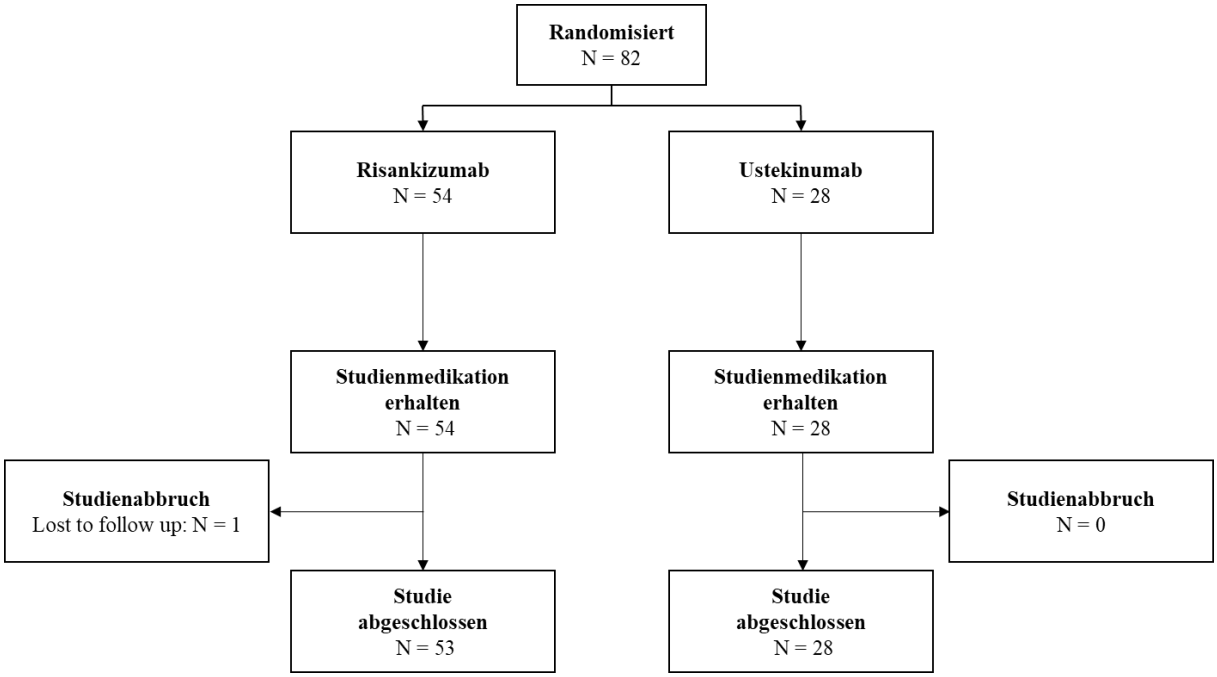
a: nach CONSORT 2010.

a: Risankizumab-Dosierung nach Körpergewicht: < 40 kg: 55 mg; ≥ 40 kg: 150 mg

b: Ustekinumab-Dosierung nach Körpergewicht: < 60 kg: 0,75 mg/kg; 60 bis < 100 kg: 45 mg; ≥ 100 kg: 90 mg

ALT: Alanin-Aminotransferase; AST: Aspartat-Aminotransferase; BSA: Körperoberfläche; CDLQI: Children's Dermatology Life Quality Index; COVID-19: Coronavirus-Krankheit-2019; DNA: Desoxyribonukleinsäure; eCRF: Electronic Case Report Form; EKG: Elektrokardiogramm; FDLQI: Family Dermatology Life Quality Index; HIV: Humanes Immundefizienz-Virus; IEC: Unabhängige Ethikkommission; IL: Interleukin; IRB: Institutional Review Board; IRT: Interaktives Response Technologie System; ITT: Intention-to-Treat; LOCF: Last Observation Carried Forward; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; NRI: Non-Responder-Imputation; NRS: Numeric Rating Scale; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; PIP: Pädiatrischer Prüfplan; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RNA: Ribonukleinsäure; s.c.: Subkutan; SAP: Statistischer Analyseplan; sPGA: Static Physician's Global Assessment; SUE: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; TEAE: Behandlungsbedingt auftretende unerwünschte Ereignisse; ULN: Oberer Normwert

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



Abbildun 21: Flow-Chart der Studie OptIMMize-1 Teil 2

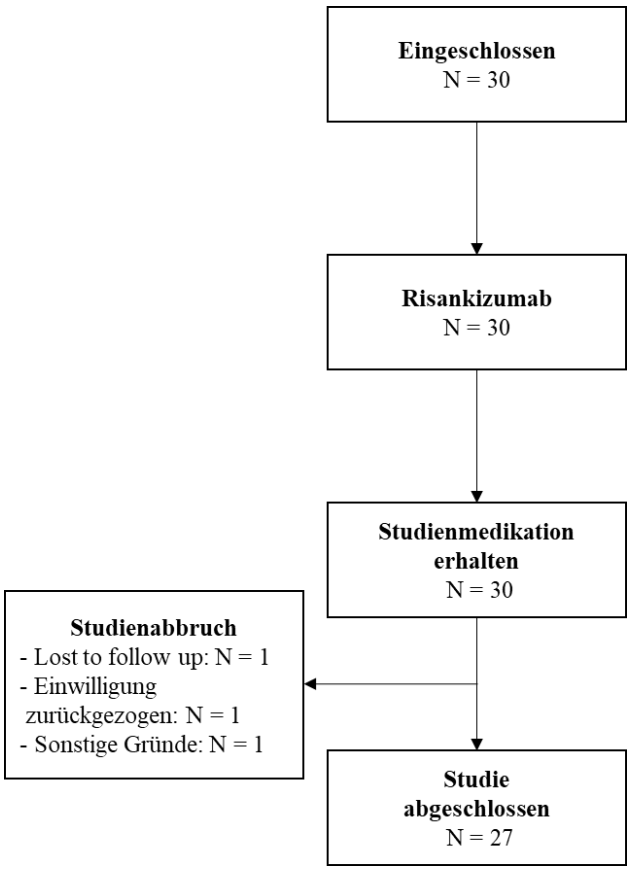


Abbildung 22: Flow-Chart der Studie OptIMMize-1 Teil 4

Tabelle 4-101 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie UltIMMa-1 (M16-008)

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Das Ziel der Studie ist, die Wirksamkeit und Sicherheit von Risankizumab im Vergleich zu Ustekinumab und Placebo bei Patienten (≥ 18 Jahre) mit chronischer mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis zu untersuchen. Um die Wirksamkeit von Risankizumab zu untersuchen, wurden zwei koprimäre Endpunkte untersucht: • PASI 90 zu Woche 16 • sPGA von 0 oder 1 zu Woche 16 Die Nullhypothese: PASI 90 (sPGA von 0 oder 1) zu Woche 16 ist nicht verschieden bei Patienten mit einer Risankizumab-Behandlung im Gegensatz zu einer Placebobehandlung. Beide koprimären Endpunkte müssen gleichzeitig signifikant sein.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Randomisierte, doppelblinde, multizentrische, placebo- und aktivkontrollierte, parallele Phase-III-Studie mit Zuteilungsverhältnis: 3:1:1 (Risankizumab, Ustekinumab, Placebo)
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Es gab zwei Amendments zum ursprünglichen Protokoll. Wesentliche Änderungen vom ursprünglichen Protokoll zum Amendment 1: Zusätzliche Anti-Drug Antibody-Probe zu Woche 4, Klarstellung der Definition des Analysesets, zusätzliche Definition für „Zeit bis zum Eintreten des Endpunkts“. Wesentliche Änderungen vom Amendment 1 zum Amendment 2: Übertragung der US Investigational New Drug Application für Risankizumab von Boehringer Ingelheim an AbbVie, Änderung des Sponsors für die Studie UltIMMa-1 innerhalb der USA von Boehringer Ingelheim zu AbbVie, Änderung der Sponsorinformation und verschiedener Verantwortlichkeiten (z. B. statistische Analyse) Es wird nicht davon ausgegangen, dass die Änderungen Einfluss auf die Integrität oder Interpretation der Daten haben.
4	Probanden/Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden/Patienten	<u>Einschlusskriterien:</u> • Männliche oder weibliche Patienten, Frauen im gebärfähigen Alter müssen hochwirksame Methoden der Geburtskontrolle verwenden. • Alter: ≥ 18 Jahre zu Studienbeginn • Chronische Plaque-Psoriasis (mit oder ohne PsA) seit mindestens 6 Monaten vor Einnahme der Studienmedikation. Dauer der Erkrankung kann auf Einschätzung des Patienten beruhen. • Mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis zu Screening und zu Baseline (Randomisierung): - betroffene BSA ≥ 10 %

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		- PASI ≥ 12 - sPGA ≥ 3 • Geeignet für eine systemische Therapie oder Phototherapie nach Einschätzung des Prüfarztes • Geeignet für eine Therapie mit Ustekinumab (Stelara®) gemäß lokaler Fachinformation • Vorliegen einer Einwilligungserklärung <u>Ausschlusskriterien:</u> • Patienten mit - einer anderen Form (non-plaque) der Psoriasis (inklusive der guttaten, der erythrodermalen oder der pustulösen Form) - einer medikamenten-induzierten Form der Psoriasis (inklusive einer Exazerbation der Psoriasis aufgrund von Beta-Blockern, Calciumkanalblockern oder Lithium) - einer andauernden entzündlichen Erkrankung (ausgenommen Psoriasis oder PsA), die nach Einschätzung des Prüfarztes, die Studienergebnisse verzerren können • Vorangegangene Behandlung mit Risankizumab • Teilnahme in einer anderen experimentellen Studie oder weniger als 30 Tage seit Beendigung einer anderen experimentellen Studie (Teilnahme an einer Beobachtungsstudie ist erlaubt) • Vorangegangene Behandlung mit Ustekinumab (Stelara®) • Einnahme von in der Studie verbotenen Medikamenten oder anderen Medikamenten, die die sichere Durchführung der Studien beeinträchtigen können • Größere Operation innerhalb der letzten 12 Wochen vor Randomisierung oder eine geplante Operation innerhalb der nächsten 12 Monate nach Screening • Bekannte chronische oder relevante akute Infektion (inklusive einer aktiven Tuberkulose, HIV oder einer viralen Hepatitis: QuantiFERON® TB Tests oder Purified Protein Derivative [PPD]-Hauttest werden durchgeführt) • Dokumentierter aktiver oder vermuteter bösartiger Tumor oder ein bösartiger Tumor innerhalb der letzten 5 Jahre vor dem Screening (außer angemessen behandelter Basal- oder Stachelzellkrebs oder lokaler Gebärmutterhalskrebs) • Aktuelle oder vorangegangene Erkrankung oder medizinische Verfassung (inklusive Alkohol- oder Drogenmissbrauch) wonach eine Studienteilnahme nach Meinung des Prüfarztes nicht angebracht ist • Allergie oder Hypersensitivität auf einen systemisch verabreichten biologischen Wirkstoff oder dessen Bestandteile • Schwangere oder stillende Frauen oder Frauen, die planen während der Studie schwanger zu werden

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Vorgegangener Einschluss in diese Studie
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Diese multizentrische Studie wurde in 79 Zentren in 8 Ländern durchgeführt. Verantwortlich für die Studienorganisation war der Sponsor. Folgende Länder nahmen an der Studie teil: Australien, Kanada, Frankreich, Deutschland, Japan, Korea, USA, Tschechische Republik
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Arm 1: Subkutane Injektion von 150 mg Risankizumab in Woche 0 und 4, dann alle 12 Wochen Arm 2: Subkutane Injektion von 45 mg für Patienten ≤ 100 kg bzw. 90 mg für Patienten > 100 kg Ustekinumab in Woche 0 und 4, dann alle 12 Wochen Arm 3: Subkutane Injektion von Placebo in Woche 0 und 4, ab Woche 16 alle 12 Wochen 150 mg Risankizumab
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	<u>Koprimäre Endpunkte:</u> • Anteil der Patienten mit PASI 90 zu Woche 16 • Anteil der Patienten mit sPGA von 0 oder 1 zu Woche 16 <u>Key-sekundäre Endpunkte:</u> • Anteil der Patienten mit PASI 75 zu Woche 12 • Anteil der Patienten mit sPGA von 0 oder 1 zu Woche 12 • Anteil der Patienten mit PASI 100 zu Woche 16 • Anteil der Patienten mit PASI 90/PASI 100 zu Woche 52 • Veränderung der PSS von Woche 16 im Vergleich zu Baseline • Anteil der Patienten mit einem DLQI-Wert von 0 oder 1 zu Woche 16 • Anteil der Patienten mit einer PSS von 0 zu Woche 16 <u>Sekundäre Endpunkte:</u> • Anteil der Patienten mit einem PASI 75 zu Woche 16 • Anteil der Patienten mit sPGA von 0 oder 1 zu Woche 52 • Anteil der Patienten mit einem PASI 75 zu Woche 52 <u>Weitere Endpunkte:</u> • Anteil der Patienten mit einem PASI 50/75/90/100 zu allen Visiten • Zeit bis zum ersten Erreichen von PASI 50/75/90/100 und sPGA von 0 oder 1 • Zeit bis zum ersten Verlust von PASI 75/90/100 und sPGA von 0 oder 1 • Prozentuale und absolute Veränderung des PASI zu allen Visiten im Vergleich zu Baseline • Anteil der Patienten mit einem PASI < 3 zu allen Visiten • Anteil der Patienten mit einem sPGA von 0 oder 1 zu allen Visiten • Anteil der Patienten mit einem sPGA von 0 zu allen Visiten • Veränderung der PSS zu allen Visiten im Vergleich zu Baseline

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Anteil der Patienten mit einer PSS von 0 zu allen Visiten • Veränderung des DLQI zu allen Visiten im Vergleich zu Baseline • Anteil der Patienten mit einem DLQI von 0 oder 1 zu allen Visiten • Anteil der Patienten mit einer Reduktion von 5 oder mehr Punkten im DLQI zu allen Visiten im Vergleich zu Baseline • Veränderung des HADS zu allen Visiten im Vergleich zu Baseline • Veränderung des HAQ-DI zu allen Visiten im Vergleich zu Baseline (bei Patienten mit PsA) • Veränderung der geschwollenen oder druckempfindlichen Gelenke zu allen Visiten (bei Patienten mit PsA) • Anteil der Patienten mit DAS28 (bei Patienten mit PsA) • Prozentuale und absolute Veränderung des NAPSI zu allen Visiten im Vergleich zu Baseline • Prozentuale und absolute Veränderung des PPASI zu allen Visiten im Vergleich zu Baseline • Prozentuale und absolute Veränderung des PSSI zu allen Visiten im Vergleich zu Baseline • Veränderung der metabolischen Risikofaktoren (Bauchumfang, Körpergewicht, HOMA-Index) zu allen Visiten im Vergleich zu Baseline <u>Sicherheitsendpunkte (deskriptiv):</u> • UE • SUE • klinische Laborwerte (Hämatologie, klinische Chemie, Urinanalyse) • Intensität der UE (bewertet von Rheumatology Common Toxicity Criteria [RCTC] Version 2.0)
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Keine Änderung der Zielkriterien nach Studienbeginn
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Es war geplant, eine Gesamtzahl von 500 Patienten (300 im Risankizumab-Arm und jeweils 100 im Ustekinumab-/Placebo-Arm) in diese Studie aufzunehmen. Die primären Endpunkte sind der PASI 90 und Anteil der Patienten mit einem sPGA von 0 oder 1 zu Woche 16. PASI 90 wird von mindestens 65 % der Patienten im Risankizumab-Arm und von höchstens 45 % der Patienten im Ustekinumab-Arm erreicht (Annahme aus den vorangegangenen Studien 1311.1 und 1311.2). Unter Verwendung des Randomisierungsschemas 3:1 genügen 300 Patienten im Risankizumab-Arm und 100 im Ustekinumab-Arm, um eine Power von 94 % zu erreichen. sPGA 0 oder 1 wird von mindestens 85 % der Patienten im Risankizumab-Arm und von höchstens 67,5 % der Patienten im Ustekinumab-Arm erreicht (Annahme aus den vorangegangenen

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Studien 1311.1 und 1311.2). Unter Verwendung des Randomisierungsschemas 3:1 genügen 237 Patienten im Risankizumab-Arm und 79 im Ustekinumab-Arm, um eine Power von 90 % zu erreichen. Mit einer Fallzahl basierend auf dem PASI 90 (300:100) hätte man für sPGA eine Power von 95 %. Unter Placebo wird eine Responserate von 5 % für PASI 90 und sPGA angenommen. Mit einer Fallzahl von 300:100 (Risankizumab:Placebo) wird eine Power von > 99 % für beide Endpunkte erreicht.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Nicht notwendig. Es gab ein unabhängiges Data Monitoring Committee (DMC), das die Studie hinsichtlich möglicher Sicherheitssignale überwachte.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Randomisierungssequenz erfolgte computergeneriert.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Blockrandomisierung erfolgte im Verhältnis 3:1:1 mittels IRT. Stratifiziert wurde nach: • Gewicht der Patienten (≤ 100 kg versus > 100 kg) • TNF-Vorbehandlung (0 versus ≥ 1)
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	Die Zuteilung zur Studienmedikation wurde durch ein IRT durchgeführt (unabhängig und zentral).
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?	Das IRT weist den Patienten die Studienmedikation anhand der Medikationsnummern zu, das Studienpersonal trägt diese in das eCRF ein.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden/Patienten und/oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten,	a) ja b) ja c) ja

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	und/oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Der Randomisierungscode blieb vertraulich bis zum Database lock (Clinical Trial Support). Die Verblindung konnte durch das doppelblinde/-dummy Studiendesign gewährleitet werden. Patienten erhielten jeweils 3 Injektionen pro Visite.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Identisch aussehende Injektionsflüssigkeiten
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Die ITT-Population wird für die Analyse der Wirksamkeitsendpunkte herangezogen. Folgende Behandlungsperioden werden analysiert: • Teil A (bis zu Woche 16) • Teil B (Woche 16 und danach) Time-to-Event-Analysen werden während der gesamten Studiendauer durchgeführt basierend auf den Patienten, die zu Risankizumab oder Ustekinumab randomisiert wurden, zusätzlich zu den Analysen in Teil A. Die primären und geordneten Key-sekundären Endpunkte werden auch basierend auf der Per-Protokoll (PP)-Population analysiert. <u>Analyse von kategorialen Variablen:</u> Variablen werden anhand von Häufigkeiten und Prozenten zusammengefasst, Behandlungseffekte werden mittels eines Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)-Tests stratifiziert nach den Stratifizierungsvariablen verglichen. Die Gewichte für den CMH-Test basieren auf dem Vorschlag von Greenland & Robins. <u>Analyse von stetigen Variablen:</u> Die Veränderung der Baseline der PSS wird mittels des stratifizierten van Elteren-Tests analysiert. Für die anderen stetigen Variablen wird ein modelbasierter Mittelwert mit Standardfehler präsentiert. Die Mittelwerte zu Baseline und zu den Visiten werden getrennt für die Behandlungsgruppen für die Patienten dargestellt, bei denen sowohl der Baseline-Wert als auch der Wert zur jeweiligen Visite vorhanden ist. Der Vergleich der Behandlungsgruppen wird anhand einer ANCOVA analysiert (stratifiziert nach Behandlungsgruppe, Baseline-Wert und Stratifizierungsfaktoren). <u>Analyse von Time-to-Event-Variablen:</u> Time-to-Event-Analysen werden für alle drei Arme in Teil A und für die Risankizumab- und Ustekinumab-Arme über die gesamte Studie hinweg durchgeführt. Time-to-Event-Variablen werden mittels Kaplan-Meier-Schätzer für jede Behandlungsgruppe analysiert. Behandlungsunterschiede werden anhand eines stratifizierten Log-Rank-Tests verglichen.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Imputation von fehlenden Werten: Fehlende Werte für die Wirksamkeitsanalyse werden anhand folgender Methoden ersetzt: • Non-Responder-Imputation (NRI) • Last Observation Carried Forward (LOCF) • As-Observed (keine Imputation findet statt) • Multiple Imputation (MI) Für die koprimären Endpunkte: Ein zweiseitiger CMH-Test mit Signifikanzniveau von 0,05 stratifiziert nach den Stratifizierungsfaktoren wird für jeden koprimären Endpunkt durchgeführt. Beide Endpunkte müssen gleichzeitig signifikant sein, um die Nullhypothese zu verwerfen. Fehlende Werte werden anhand der NRI ersetzt. Zusätzlich werden LOCF und MI als Sensitivitätsanalyse durchgeführt. Key-sekundäre Endpunkte: Key-sekundäre Endpunkte werden auf Grundlage der ITT- und PP-Population durchgeführt, diese werden hierarchisch mit einem zweiseitigen Test mit einem Signifikanzniveau von 0,05 getestet, falls die Nullhypothese der koprimären Endpunkte abgelehnt wurde.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Um die Konsistenz der Wirksamkeit zu untersuchen, wurden für die primären Endpunkte Subgruppenanalysen durchgeführt anhand folgender Merkmale • Alter (< 40 Jahre, ≥ 40 – < 65 Jahre, ≥ 65 Jahre) • Geschlecht (männlich, weiblich) • Ethnie (weiß, nicht weiß) • Raucherstatus (Raucher, Ex- oder Nichtraucher) • BMI (normal: < 25, Übergewicht: ≥ 25 – < 30, starkes Übergewicht: ≥ 30) • Baseline-PASI (stratifiziert anhand des Medians) • Baseline-sPGA (3, 4) • PsA (ja [diagnostiziert oder vermutet], nein) • Vorangegangene Therapie: Phototherapie oder Photochemotherapie (ja, nein) • Vorangegangene Therapie: TNF-Antagonisten (ja, nein) • Vorangegangene Therapie: andere Biologika (ja, nein) • Vorangegangene Therapie: nicht biologische systemische Therapien (ja, nein) • Vorangegangene Therapie: alle Biologika (ja, nein) • Vorangegangene Therapie: naiv bezüglich systemischer Therapien (ja, nein) • Vorangegangene Therapie: naiv bezüglich aller Therapien (ja, nein) • Region (USA, Asien, andere)

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
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	a) Placebo: N = 102; Ustekinumab: N = 100; Risankizumab: N = 304 b) Placebo: N = 102; Ustekinumab: N = 100; Risankizumab: N = 304 c) Placebo: N = 102; Ustekinumab: N = 100; Risankizumab: N = 304
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Siehe Flow-Chart.
14	Aufnahme/Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden/Patienten und der Nachbeobachtung	Erster Patient erste Visite: 24. Februar 2016 Letzter Patient letzte Visite: 18. September 2017
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie endete regulär.

a: nach CONSORT 2010.

ANCOVA: Kovarianzanalyse; BMI: Body Mass Index; BSA: Körperoberfläche; CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; DAS28: Disease Activity Score 28; DLQI: Dermatology Life Quality Index; DMC: Data Monitoring Committee; eCRF: Electronic Case Report Form; HADS: Hospital Anxiety and Depression Scale; HAQ-DI: Health Assessment Questionnaire Disability Index; HIV: Humanes Immundefizienz-Virus; HOMA: Homeostasis Model Assessment; IRT: Interaktives Response Technologie System; ITT: Intention-to-Treat; LOCF: Last Observation Carried Forward; MI: Multiple Imputation; NRI: Non-Responder-Imputation; NAPSI: Nail Psoriasis Severity Index; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; PP: Per Protokoll; PPASI: Palmoplantar Psoriasis Area and Severity Index; PPD: Purified Protein Derivative; PsA: Psoriasis-Arthritis; PSS: Psoriasis Symptoms Scale; PSSI: Psoriasis Scalp Severity Index; RCTC: Rheumatology Common Toxicity Criteria; sPGA: Static Physician's Global Assessment; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TNF: Tumornekrosefaktor; UE: Unerwünschtes Ereignis

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

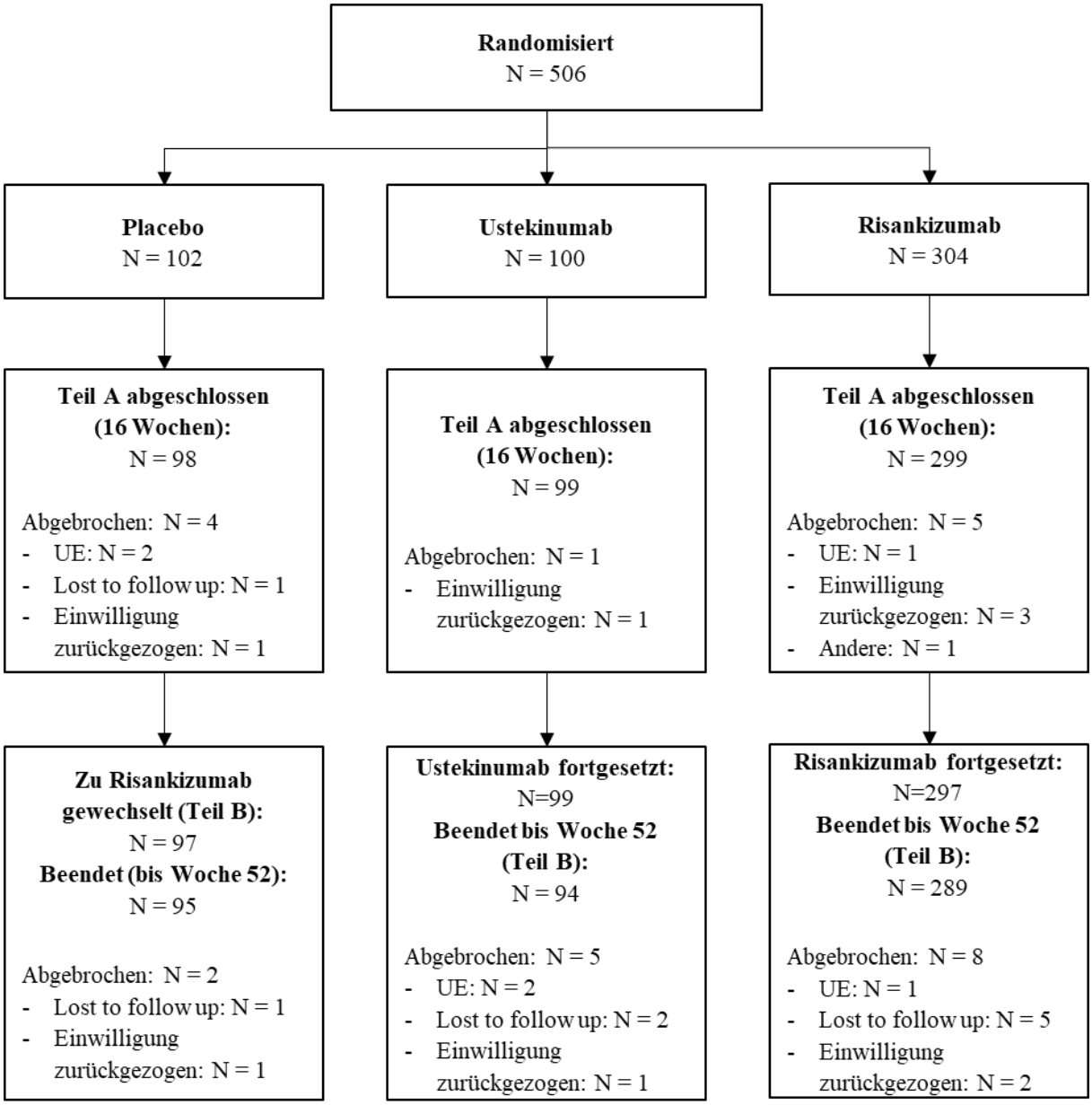


Abbildung 23: Flow-Chart der Studie UltIMMa-1

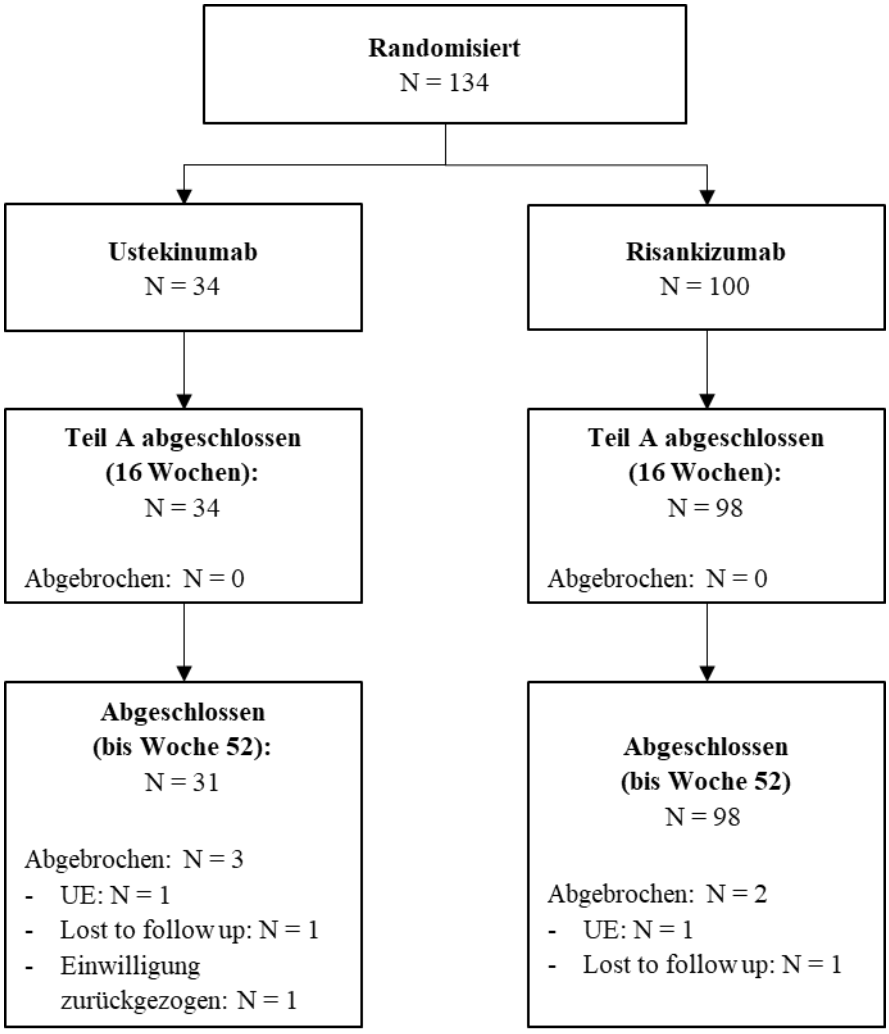


Abbildung 24: Flow-Chart der Studie UltIMMa-1 (Teilpopulation B)

Tabelle 4-102 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie UltIMMa-2 (M15-995)

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Das Ziel der Studie ist, die Wirksamkeit und Sicherheit von Risankizumab im Vergleich zu Ustekinumab und Placebo bei Patienten (≥ 18 Jahre) mit chronischer mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis zu untersuchen. Um die Wirksamkeit von Risankizumab zu untersuchen, wurden zwei koprimäre Endpunkte untersucht: • PASI 90 zu Woche 16 • sPGA von 0 oder 1 zu Woche 16 Die Nullhypothese: PASI 90 (sPGA von 0 oder 1) zu Woche 16 ist nicht verschieden bei Patienten mit einer Risankizumab-Behandlung im Gegensatz zu einer Placebobehandlung Beide koprimären Endpunkte müssen gleichzeitig signifikant sein.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Randomisierte, doppelblinde, multizentrische, placebo- und aktivkontrollierte, parallele Phase-III-Studie mit Zuteilungsverhältnis: 3:1:1 (Risankizumab, Ustekinumab, Placebo)
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Es gab zwei Amendments zum ursprünglichen Protokoll. Wesentliche Änderungen vom ursprünglichen Protokoll zum Amendment 1: Zusätzliche Anti-Drug Antibody-Probe-Probe zu Woche 4, Klarstellung der Definition des Analysesets, zusätzliche Definition für „Zeit bis zum Eintreten des Endpunkts“. Wesentliche Änderungen vom Amendment 1 zum Amendment 2: Übertragung der US Investigational New Drug Application für Risankizumab von Boehringer Ingelheim an AbbVie, Änderung des Sponsors für die Studie UltIMMa-2 innerhalb der USA von Boehringer Ingelheim zu AbbVie, Änderung der Sponsorinformation und verschiedener Verantwortlichkeiten (z. B. statistische Analyse) Es wird nicht davon ausgegangen, dass die Änderungen Einfluss auf die Integrität oder Interpretation der Daten haben.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	• Einschlusskriterien: • Männliche oder weibliche Patienten, Frauen im gebärfähigen Alter müssen hochwirksame Methoden der Geburtskontrolle verwenden. • Alter: ≥ 18 Jahre zu Studienbeginn • Chronische Plaque-Psoriasis (mit oder ohne PsA) seit mindestens 6 Monaten vor Einnahme der Studienmedikation. Dauer der Erkrankung kann auf Einschätzung des Patienten beruhen. • Mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis zu Screening und zu Baseline (Randomisierung): - betroffene BSA ≥ 10 %

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		- PASI ≥ 12 - sPGA ≥ 3 • Geeignet für eine systemische Therapie oder Phototherapie nach Einschätzung des Prüfarztes • Geeignet für eine Therapie mit Ustekinumab (Stelara®) gemäß lokaler Fachinformation • Vorliegen einer Einwilligungserklärung <u>Ausschlusskriterien:</u> • Patienten mit - einer andern Form (non-plaque) der Psoriasis (inklusive der guttaten, der erythrodermalen oder der pustulösen Form) - einer medikamenten-induzierten Form der Psoriasis (inklusive einer Exazerbation der Psoriasis aufgrund von Beta-Blockern, Calciumkanalblockern oder Lithium) - einer andauernden entzündlichen Erkrankung (ausgenommen Psoriasis oder PsA), die nach Einschätzung des Prüfarztes, die Studienergebnisse verzerren können • Vorangegangene Behandlung mit Risankizumab • Teilnahme in einer anderen experimentellen Studie oder weniger als 30 Tage seit Beendigung einer anderen experimentellen Studie (Teilnahme an einer Beobachtungsstudie ist erlaubt) • Vorangegangene Behandlung mit Ustekinumab (Stelara®) • Einnahme von in der Studie verbotenen Medikamenten oder anderen Medikamenten, die die sichere Durchführung der Studien beeinträchtigen können • Größere Operation innerhalb der letzten 12 Wochen vor Randomisierung oder eine geplante Operation innerhalb der nächsten 12 Monate nach Screening • Bekannte chronische oder relevante akute Infektion (inklusive einer aktiven Tuberkulose, HIV oder einer viralen Hepatitis: QuantiFERON® TB Tests oder Purified Protein Derivative [PPD]-Hauttest werden durchgeführt) • Dokumentierter aktiver oder vermuteter bösartiger Tumor oder ein bösartiger Tumor innerhalb der letzten 5 Jahre vor dem Screening (außer angemessen behandelter Basal- oder Stachelzellkrebs oder lokaler Gebärmutterhalskrebs) • Aktuelle oder vorangegangene Erkrankung oder medizinische Verfassung (inklusive Alkohol- oder Drogenmissbrauch) wonach eine Studienteilnahme nach Meinung des Prüfarztes nicht angebracht ist • Allergie oder Hypersensitivität auf einen systemisch verabreichten biologischen Wirkstoff oder dessen Bestandteile • Schwangere oder stillende Frauen oder Frauen, die planen während der Studie schwanger zu werden

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Vorgegangener Einschluss in diese Studie
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Diese multizentrische Studie wurde in 64 Zentren in 10 Ländern durchgeführt. Verantwortlich für die Studienorganisation war der Sponsor. Folgende Länder nahmen an der Studie teil: Österreich, Belgien, Kanada, Frankreich, Deutschland, Mexiko, Polen, Portugal, Spanien und USA
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Arm 1: Subkutane Injektion von 150 mg Risankizumab in Woche 0 und 4, dann alle 12 Wochen Arm 2: Subkutane Injektion von 45 mg für Patienten ≤ 100 kg bzw. 90 mg für Patienten > 100 kg Ustekinumab in Woche 0 und 4, dann alle 12 Wochen Arm 3: Subkutane Injektion von Placebo in Woche 0 und 4, ab Woche 16 alle 12 Wochen 150 mg Risankizumab
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	<u>Koprimäre Endpunkte:</u> • Anteil der Patienten mit PASI 90 zu Woche 16 • Anteil der Patienten mit sPGA von 0 oder 1 zu Woche 16 <u>Key-sekundäre Endpunkte:</u> • Anteil der Patienten mit PASI 75 zu Woche 12 • Anteil der Patienten mit sPGA von 0 oder 1 zu Woche 12 • Anteil der Patienten mit PASI 100 zu Woche 16 • Anteil der Patienten mit PASI 90/PASI 100 zu Woche 52 • Veränderung der PSS von Woche 16 im Vergleich zu Baseline • Anteil der Patienten mit einem DLQI von 0 oder 1 zu Woche 16 • Anteil der Patienten mit einer PSS von 0 zu Woche 16 <u>Sekundäre Endpunkte:</u> • Anteil der Patienten mit einem PASI 75 zu Woche 16 • Anteil der Patienten mit sPGA von 0 oder 1 zu Woche 52 • Anteil der Patienten mit einem PASI 75 zu Woche 52 <u>Weitere Endpunkte:</u> • Anteil der Patienten mit einem PASI 50/75/90/100 zu allen Visiten • Zeit bis zum ersten Erreichen von PASI 50/75/90/100 und sPGA von 0 oder 1 • Zeit bis zum ersten Verlust von PASI 75/90/100 und sPGA von 0 oder 1 • Prozentuale und absolute Veränderung des PASI zu allen Visiten im Vergleich zu Baseline • Anteil der Patienten mit einem PASI < 3 zu allen Visiten • Anteil der Patienten mit einem sPGA von 0 oder 1 zu allen Visiten • Anteil der Patienten mit einem sPGA von 0 zu allen Visiten

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Veränderung der PSS zu allen Visiten im Vergleich zu Baseline • Anteil der Patienten mit einer PSS von 0 zu allen Visiten • Veränderung des DLQI zu allen Visiten im Vergleich zu Baseline • Anteil der Patienten mit einem DLQI von 0 oder 1 zu allen Visiten • Anteil der Patienten mit einer Reduktion von 5 oder mehr Punkten im DLQI zu allen Visiten im Vergleich zu Baseline • Veränderung des HADS zu allen Visiten im Vergleich zu Baseline • Veränderung des HAQ-DI zu allen Visiten im Vergleich zu Baseline (bei Patienten mit PsA) • Veränderung der geschwollenen oder druckempfindlichen Gelenke zu allen Visiten (bei Patienten mit PsA) • Anteil der Patienten mit DAS28 (bei Patienten mit PsA) • Prozentuale und absolute Veränderung des NAPSI zu allen Visiten im Vergleich zu Baseline • Prozentuale und absolute Veränderung des PPASI zu allen Visiten im Vergleich zu Baseline • Prozentuale und absolute Veränderung des PSSI zu allen Visiten im Vergleich zu Baseline • Veränderung der metabolischen Risikofaktoren (Bauchumfang, Körpergewicht, HOMA-Index) zu allen Visiten im Vergleich zu Baseline <u>Sicherheitsendpunkte (deskriptiv):</u> • UE • SUE • klinische Laborwerte (Hämatologie, klinische Chemie, Urinanalyse) • Intensität der UE (Bewertet von Rheumatology Common Toxicity Criteria [RCTC] Version 2.0)
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Keine Änderung der Zielkriterien nach Studienbeginn
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Es war geplant, eine Gesamtzahl von 500 Patienten (300 im Risankizumab-Arm und jeweils 100 im Ustekinumab-/Placebo-Arm) in diese Studie aufzunehmen. Die primären Endpunkte sind der PASI 90 und Anteil der Patienten mit einem sPGA von 0 oder 1 zu Woche 16. PASI 90 wird von mindestens 65 % der Patienten im Risankizumab-Arm und von höchstens 45 % der Patienten im Ustekinumab-Arm erreicht (Annahme aus den vorangegangenen Studien 1311.1 und 1311.2). Unter Verwendung des Randomisierungsschemas 3:1 genügen 300 Patienten im Risankizumab-Arm und 100 im Ustekinumab-Arm, um eine Power von 94 % zu erreichen.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		sPGA 0 oder 1 wird von mindestens 85 % der Patienten im Risankizumab-Arm und von höchstens 67,5 % der Patienten im Ustekinumab-Arm erreicht (Annahme aus den vorangegangenen Studien 1311.1 und 1311.2). Unter Verwendung des Randomisierungsschemas 3:1 genügen 237 Patienten im Risankizumab-Arm und 79 im Ustekinumab-Arm, um eine Power von 90 % zu erreichen. Mit einer Fallzahl basierend auf dem PASI 90 (300:100) hätte man für sPGA eine Power von 95 %. Unter Placebo wird eine Responserate von 5 % für PASI 90 und sPGA angenommen. Mit einer Fallzahl von 300:100 (Risankizumab:Placebo) wird eine Power von > 99 % für beide Endpunkte erreicht.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Nicht notwendig. Es gab ein unabhängiges Data Monitoring Committee (DMC), das die Studie hinsichtlich möglicher Sicherheitssignale überwachte.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Randomisierungssequenz erfolgte computergeniert.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Blockrandomisierung erfolgte im Verhältnis 3:1:1 mittels IRT. Stratifiziert wurde nach: • Gewicht der Patienten (≤ 100 kg versus > 100 kg) • TNF-Vorbehandlung (0 versus ≥ 1)
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	Die Zuteilung zur Studienmedikation wurde durch ein IRT durchgeführt (unabhängig und zentral).
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?	Das IRT weist den Patienten die Studienmedikation anhand der Medikationsnummern zu, das Studienpersonal trägt diese in das eCRF ein.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b)	a) ja b) ja

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	c) ja Der Randomisierungscode blieb vertraulich bis zum Database lock (Clinical Trial Support). Die Verblindung konnte durch das doppelblinde/-dummy Studiendesign gewährleitet werden. Patienten erhielten jeweils 3 Injektionen pro Visite.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Identisch aussehende Injektionsflüssigkeiten
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Die ITT-Population wird für die Analyse der Wirksamkeitsendpunkte herangezogen. Folgende Behandlungsperioden werden analysiert: • Teil A (bis zu Woche 16) • Teil B (Woche 16 und danach) Time-to-Event-Analysen werden während der gesamten Studiendauer durchgeführt basierend auf den Patienten, die zu Risankizumab oder Ustekinumab randomisiert wurden, zusätzlich zu den Analysen in Teil A. Die primären und geordneten Key-sekundären Endpunkte werden auch basierend auf der Per-Protokoll (PP)-Population analysiert. <u>Analyse von kategorialen Variablen:</u> Variablen werden anhand von Häufigkeiten und Prozenten zusammengefasst, Behandlungseffekte werden mittels eines Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)-Tests stratifiziert nach den Stratifizierungsvariablen verglichen. Die Gewichte für den CMH-Test basieren auf dem Vorschlag von Greenland & Robins. <u>Analyse von stetigen Variablen:</u> Die Veränderung von Baseline der PSS wird mittels des stratifizierten van Elteren-Tests analysiert. Für die anderen stetigen Variablen wird ein modelbasierter Mittelwert mit Standardfehler präsentiert. Die Mittelwerte zu Baseline und zu den Visiten werden getrennt für die Behandlungsgruppen für die Patienten dargestellt, bei denen sowohl der Baseline-Wert als auch der Wert zur jeweiligen Visite vorhanden ist. Der Vergleich der Behandlungsgruppen wird anhand einer ANCOVA analysiert (stratifiziert nach Behandlungsgruppe, Baseline-Wert und Stratifizierungsfaktoren). <u>Analyse von Time-to-Event-Variablen:</u> Time-to-Event-Analysen werden für alle drei Arme in Teil A und für die Risankizumab- und Ustekinumab-Arme über die gesamte Studie hinweg durchgeführt. Time-to-Event-Variablen werden mittels Kaplan-Meier-Schätzer für jede Behandlungsgruppe analysiert. Behandlungsunterschiede werden anhand eines stratifizierten Log-Rank-Tests verglichen.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Imputation von fehlenden Werten: Fehlende Werte für die Wirksamkeitsanalyse werden anhand folgender Methoden ersetzt: • Non-Responder-Imputation (NRI) • Last Observation Carried Forward (LOCF) • As-Observed (keine Imputation findet statt) • Multiple Imputation (MI) Für die koprimären Endpunkte: Ein zweiseitiger CMH-Test mit Signifikanzniveau von 0,05 stratifiziert nach den Stratifizierungsfaktoren wird für jeden koprimären Endpunkt durchgeführt. Beide Endpunkte müssen gleichzeitig signifikant sein, um die Nullhypothese zu verwerfen. Fehlende Werte werden anhand der NRI ersetzt. Zusätzlich werden LOCF und MI als Sensitivitätsanalyse durchgeführt. Key-sekundäre Endpunkte: Key-sekundäre Endpunkte werden auf Grundlage der ITT- und PP-Population durchgeführt, diese werden hierarchisch mit einem zweiseitigen Test mit einem Signifikanzniveau von 0,05 getestet, falls die Nullhypothese der koprimären Endpunkte abgelehnt wurde.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Um die Konsistenz der Wirksamkeit zu untersuchen, wurden für die primären Endpunkte Subgruppenanalysen durchgeführt anhand folgender Merkmale: • Alter (< 40 Jahre, ≥ 40 – < 65 Jahre, ≥ 65 Jahre) • Geschlecht (männlich, weiblich) • Ethnie (weiß, nicht weiß) • Raucherstatus (Raucher, Ex- oder Nichtraucher) • BMI (normal: < 25, Übergewicht: ≥ 25 – < 30, starkes Übergewicht: ≥ 30) • Baseline-PASI (stratifiziert anhand des Medians) • Baseline-sPGA (3, 4) • PsA (ja (diagnostiziert oder vermutet), nein) • Vorangegangene Therapie: Phototherapie oder Photochemotherapie (ja, nein) • Vorangegangene Therapie: TNF-Antagonisten (ja, nein) • Vorangegangene Therapie: andere Biologika (ja, nein) • Vorangegangene Therapie: nicht biologische systemische Therapien (ja, nein) • Vorangegangene Therapie: alle Biologika (ja, nein) • Vorangegangene Therapie: naiv bezüglich systemischer Therapien (ja, nein) • Vorangegangene Therapie: naiv bezüglich aller Therapien (ja, nein) • Region (USA, andere)

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
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	a) Placebo: N = 98; Ustekinumab: N = 99; Risankizumab: N = 294 b) Placebo: N = 98; Ustekinumab: N = 99; Risankizumab: N = 294 c) Placebo: N = 98; Ustekinumab: N = 99; Risankizumab: N = 294
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Siehe Flow-Chart.
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Erster Patient erste Visite: 1. März 2016 Letzter Patient letzte Visite: 4. September 2017
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie endete regulär.

a: nach CONSORT 2010.

ANCOVA: Kovarianzanalyse; BMI: Body Mass Index; BSA: Körperoberfläche; CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; DAS28: Disease Activity Score 28; DLQI: Dermatology Life Quality Index; DMC: Data Monitoring Committee; eCRF: Electronic Case Report Form; HADS: Hospital Anxiety and Depression Scale; HAQ-DI: Health Assessment Questionnaire Disability Index; HIV: Humanes Immundefizienz-Virus; HOMA: Homeostasis Model Assessment; IRT: Interaktives Response Technologie System; ITT: Intention-to-Treat; LOCF: Last Observation Carried Forward; MI: Multiple Imputation; NRI: Non-Responder-Imputation; NAPSI: Nail Psoriasis Severity Index; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; PP: Per Protokoll; PPASI: Palmoplantar Psoriasis Area and Severity Index; PPD: Purified Protein Derivative; PsA: Psoriasis-Arthritis; PSS: Psoriasis Symptoms Scale; PSSI: Psoriasis Scalp Severity Index; RCTC: Rheumatology Common Toxicity Criteria; sPGA: Static Physician's Global Assessment; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TNF: Tumornekrosefaktor; UE: Unerwünschtes Ereignis

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

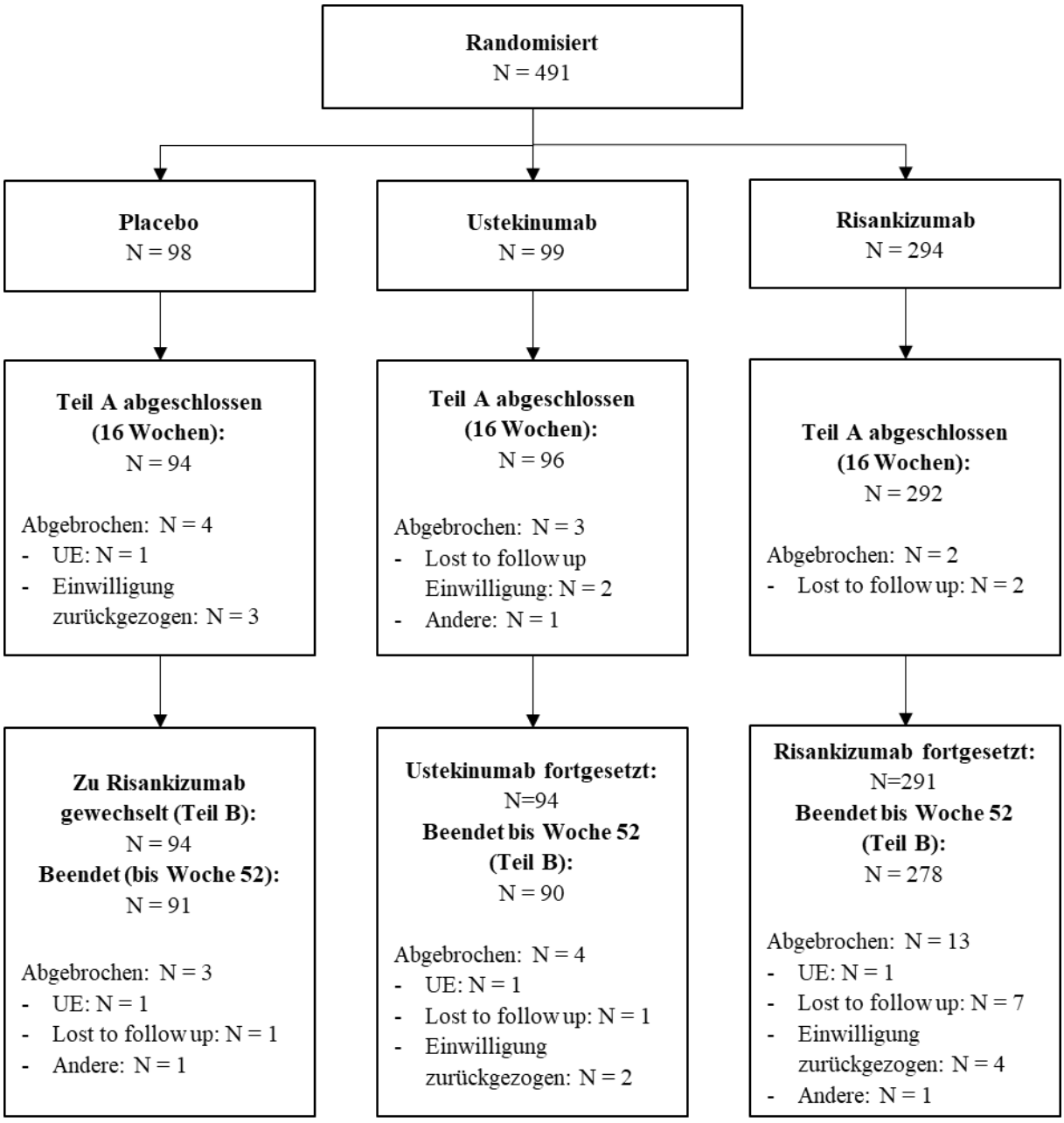


Abbildung 25: Flow-Chart der Studie UltIMMa-2

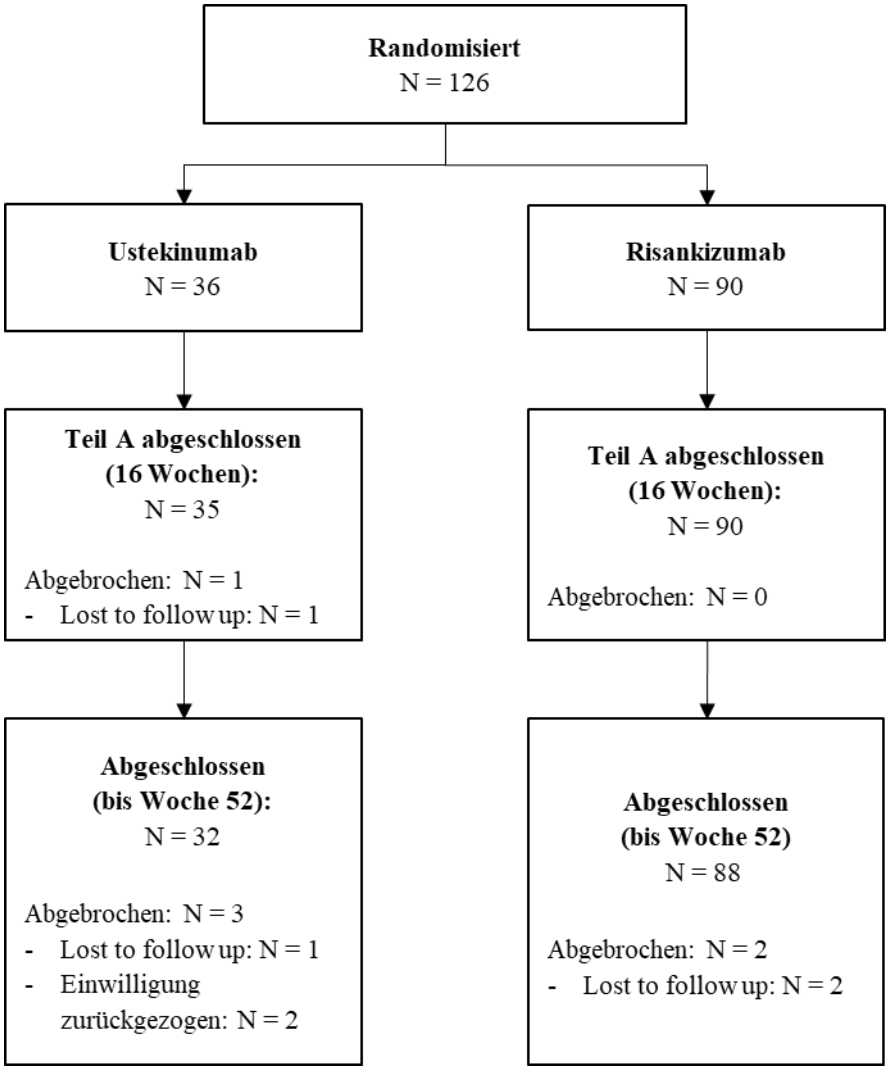


Abbildung 26: Flow-Chart der Studie UltIMMa-2 (Teilpopulation B)

Anhang 4F: 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 gegebenenfalls, 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 (zum Beispiel 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 4-103 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie OptIMMize-1 Teil 2 (Periode A)

Studie: OptIMMize-1 Teil 2 (Periode A)

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Studienprotokoll	A
Studienbericht	B
Statistischer Analyseplan	C

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:
A, B, C
Es handelt sich um einen randomisierten Studienteil.

1.
für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

A, B, C

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:

A, B, C

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen beziehungsweise 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:
A, B, C

Die Patienten waren im Studienteil OptIMMize-1 Teil 2 (Periode A) nicht bezüglich ihrer Behandlungszuteilung verblindet.

behandelnde beziehungsweise weiterbehandelnde Personen:

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

Die Prüfärzte waren im Studienteil OptIMMize-1 Teil 2 (Periode A) nicht bezüglich ihrer Behandlungszuteilung verblindet.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

A, B, C

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☐ **ja** ☒ **nein**

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

A, B, C

Die Beobachtungszeit betrug 16 Wochen. Im Zuge des Evidenztransfers müssen daher Endpunkte zu Woche 16 aus dem Studienteil OptIMMize-1 Teil 2 (Periode A) mit Endpunkten zu Woche 52 aus der gepoolten Analyse der Studien UltIMMa-1 und UltIMMa-2 verglichen werden.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Studie erfolgte randomisiert mit verdeckter Gruppenzuteilung und sowohl die Patienten als auch die behandelnden Personen agierten verblindet. Es erfolgte eine ergebnisunabhängige Berichterstattung und weitere Aspekte, die zu einer Verzerrung führen könnten, lagen nicht vor. Das Verzerrungspotenzial für die Nutzung der Ergebnisse im Rahmen des Evidenztransfers wird insgesamt für den Studienteil OptIMMize-1 Teil 2 (Periode A) für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Todesfälle

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

A, B, C

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

A, B, C

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☐ **ja** ☒ **nein**

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

A, B, C
Die Studiendauer des Studienteils OptIMMize-1 Teil 2 (Periode A) betrug 16 Wochen. Im Zuge des Evidenztransfers müssen daher Endpunkte zu Woche 16 aus dem Studienteil OptIMMize-1 Teil 2 (Periode A) mit Endpunkten zu Woche 52 aus der gepoolten Analyse der Studien UltIMMa-1 und UltIMMa-2 verglichen werden.

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber agierten verblindet, es erfolgte eine ergebnisunabhängige Berichterstattung. Weitere Aspekte, die zu einer Verzerrung führen könnten, lagen nicht vor. Das Verzerrungspotenzial für die Nutzung der Ergebnisse im Rahmen des Evidenztransfers wird insgesamt für den Studienteil OptIMMize-1 Teil 2 (Periode A) für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: PASI

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

A, B, C

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

A, B, C

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☐ **ja** ☒ **nein**

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

A, B, C

Die Studiendauer des Studienteils OptIMMize-1 Teil 2 (Periode A) betrug 16 Wochen. Im Zuge des Evidenztransfers müssen daher Endpunkte zu Woche 16 aus dem Studienteil OptIMMize-1 Teil 2 (Periode A) mit Endpunkten zu Woche 52 aus der gepoolten Analyse der Studien UltIMMa-1 und UltIMMa-2 verglichen werden.

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber agierten verblindet, es erfolgte eine ergebnisunabhängige Berichterstattung. Weitere Aspekte, die zu einer Verzerrung führen könnten, lagen nicht vor. Das Verzerrungspotenzial für die Nutzung der Ergebnisse im Rahmen des Evidenztransfers wird insgesamt für den Studienteil OptIMMize-1 Teil 2 (Periode A) für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Juckreiz-NRS

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

A, B, C

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

A, B, C

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☐ **ja** ☒ **nein**

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

A, B, C
Die Studiendauer des Studienteils OptIMMize-1 Teil 2 (Periode A) betrug 16 Wochen. Im Zuge des Evidenztransfers müssen daher Endpunkte zu Woche 16 aus dem Studienteil OptIMMize-1 Teil 2 (Periode A) mit Endpunkten zu Woche 52 aus der gepoolten Analyse der Studien UltIMMa-1 und UltIMMa-2 verglichen werden.

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber agierten verblindet, es erfolgte eine ergebnisunabhängige Berichterstattung. Weitere Aspekte, die zu einer Verzerrung führen könnten, lagen nicht vor. Das Verzerrungspotenzial für die Nutzung der Ergebnisse im Rahmen des Evidenztransfers wird insgesamt für den Studienteil OptIMMize-1 Teil 2 (Periode A) für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Gesundheitsbezogene Lebensqualität erhoben mittels des CDLQI

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

A, B, C

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

A, B, C

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☐ **ja** ☒ **nein**

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

A, B, C

Die Studiendauer des Studienteils OptIMMize-1 Teil 2 (Periode A) betrug 16 Wochen. Im Zuge des Evidenztransfers müssen daher Endpunkte zu Woche 16 aus dem Studienteil OptIMMize-1 Teil 2 (Periode A) mit Endpunkten zu Woche 52 aus der gepoolten Analyse der Studien UltIMMa-1 und UltIMMa-2 verglichen werden.

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber agierten verblindet, es erfolgte eine ergebnisunabhängige Berichterstattung. Weitere Aspekte, die zu einer Verzerrung führen könnten, lagen nicht vor. Das Verzerrungspotenzial für die Nutzung der Ergebnisse im Rahmen des Evidenztransfers wird insgesamt für den Studienteil OptIMMize-1 Teil 2 (Periode A) für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse (UE)

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C
Die Erhebung erfolgte durch den Prüfarzt, welcher nicht verblindet war.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

A, B, C

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

A, B, C

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☐ **ja** ☒ **nein**

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

A, B, C
Die Studiendauer des Studienteils OptIMMize-1 Teil 2 (Periode A) betrug 16 Wochen. Im Zuge des Evidenztransfers müssen daher Endpunkte zu Woche 16 aus dem Studienteil OptIMMize-1 Teil 2 (Periode A) mit Endpunkten zu Woche 52 aus der gepoolten Analyse der Studien UltIMMa-1 und UltIMMa-2 verglichen werden.

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Es erfolgte eine ergebnisunabhängige Berichterstattung. Weitere Aspekte, die zu einer Verzerrung führen könnten, lagen nicht vor. Das Verzerrungspotenzial für die Nutzung der Ergebnisse im Rahmen des Evidenztransfers wird insgesamt für den Studienteil OptIMMize-1 Teil 2 (Periode A) für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☐ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein**: Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (zum Beispiel wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.
→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:

Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☐ **ja**: Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (zum Beispiel computergenerierte Liste).

☐ **unklar**: Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

☐ **nein**: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

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

für nicht randomisierte Studien:

Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja**: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

☐ **unklar:** Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

☐ **nein**: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

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

2.

für randomisierte Studien:

Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☐ **ja**: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (zum Beispiel per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

☐ **unklar**: Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau.

☐ **nein**: Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.

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

für nicht randomisierte Studien:

Vergleichbarkeit der Gruppen beziehungsweise adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja**: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Es erfolgte ein Matching bezüglich der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (zum Beispiel durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

☐ **unklar**: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen beziehungsweise zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau.

☐ **nein**: Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.

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

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☐ **ja:** Die Patienten waren verblindet.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

behandelnde beziehungsweise weiterbehandelnde Personen:

☐ **ja:** Das behandelnde Personal war bezüglich der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (zum Beispiel Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (zum Beispiel Pflegekräfte) stattgefunden hat.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

1. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte**

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (das heißt vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:
- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht/unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter
- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (zum Beispiel Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (zum Beispiel. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:
- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin. Zulässige Gründe sind:*
  - *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, zum Beispiel. zu langsame Patientenrekrutierung*
  - *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
  - *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*

- *Gegebenenfalls. prüfen, ob „übliche" Endpunkte nicht berichtet sind.*

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort gegebenenfalls auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen.
Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen/Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

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

---

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung führen können

zum Beispiel
- *zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien*
- *intransparenter Patientenfluss*
- *Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:*
  - *Die Methodik muss exakt beschrieben sein (zum Beispiel. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).*
  - *Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein.*
  - *Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.*
  - *Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.*

☐ **ja**

☐ **nein**

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

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☐ **niedrig**: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch**: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (gegebenenfalls. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, zum Beispiel. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bezüglich der Behandlung verblindet war.
In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (zum Beispiel typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

☐ **ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (in der Regel. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (gegebenenfalls müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set"). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

☐ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (zum Beispiel Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %)

aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (zum Beispiel diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (unter anderem Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

☐ **unklar**: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

☐ **nein**: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

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

---

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

---

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

Zum Beispiel
- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

☐ **ja**

☐ **nein**

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

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

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt in der Regel auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante

Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☐ **niedrig**: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch**: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

Tabelle 4-104 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie OptIMMize-1: Teil 1, Teil 2 Periode B, Teil 3, Teil 4

Die genannten Studienteile sind nicht vergleichend und daher grundsätzlich als hochverzerrt anzusehen. Auf eine tabellarische Beschreibung wird daher verzichtet.

Anhang 4G: Weitere Ergebnisse

Siehe separates Dokument.